

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 222**

51 Int. Cl.:

C07C 255/46	(2006.01)	C07D 335/02	(2006.01)
C07C 317/48	(2006.01)	A61K 31/277	(2006.01)
C07C 323/60	(2006.01)	A61K 31/381	(2006.01)
C07D 211/66	(2006.01)	A61K 31/4402	(2006.01)
C07D 213/32	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
C07D 241/12	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
C07D 277/30	(2006.01)		
C07D 309/14	(2006.01)		
C07D 333/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2004 E 04784332 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 1663958**

54 Título: **Compuestos que contienen haloalquilo como inhibidores de la cisteína proteasa**

30 Prioridad:

18.09.2003 US 504680 P
09.04.2004 US 561062 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2015

73 Titular/es:

VIROBAY, INC. (100.0%)
1490 O'BRIEN DRIVE, SUITE G
MENLO PARK, CALIFORNIA 94025, US

72 Inventor/es:

LINK, JOHN O.;
MOSSMAN, CRAIG J.;
WOO, SOON H. y
ZIPFEL, SHEILA M.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 534 222 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos que contienen haloalquilo como inhibidores de la cisteína proteasa

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a compuestos que son inhibidores de cisteína proteasa, en particular, catepsinas B, K, L, F y S y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por estas proteasas. La presente invención está dirigida también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Estado de la técnica

10 Las cisteína proteasas representan una clase de peptidasas caracterizadas por la presencia de un residuo de cisteína en el sitio catalítico de la enzima. Las cisteína proteasas están asociadas con la degradación y el procesamiento normal de las proteínas. La actividad aberrante de las cisteína proteasas, por ejemplo, como resultado de la expresión incrementada o la activación mejorada, sin embargo, puede tener consecuencias patológicas. En este sentido, ciertas cisteína proteasas están asociadas con una cantidad de estados patológicos, incluyendo artritis, distrofia muscular, inflamación, invasión tumoral, glomerulonefritis, malaria, enfermedad periodontal, leucodistrofia metacromática y otras. Por ejemplo, se encuentran mayores niveles de catepsina B y redistribución de la enzima en los tumores; por lo tanto, se sugiere un papel para la enzima en la invasión y la metástasis tumoral. Además, la actividad aberrante de la catepsina B está implicada en estados patológicos tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, Pneumocystis carinii, pancreatitis aguda, enfermedad respiratoria inflamatoria y trastornos óseos y de articulaciones.

20 La expresión prominente de la catepsina K en osteoclastos y células multinucleadas relacionadas con osteoclastos y su alta actividad colagenolítica sugiere que la enzima está involucrada en la resorción ósea mediada por osteoclastos y por lo tanto, en anomalías óseas tales como ocurre en la osteoporosis. Además, la expresión de la catepsina K en el pulmón y su actividad elastinolítica sugiere que la enzima juega un papel en los trastornos pulmonares también.

25 La catepsina L está implicada en la proteólisis lisosomal normal así como en varios estados patológicos, incluyendo, pero sin limitarse a, la metástasis de melanomas. La catepsina S está implicada en la enfermedad de Alzheimer y en ciertos trastornos autoinmunes, incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes de aparición juvenil, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dolor neuropático y tiroiditis de Hashimoto. Además, la catepsina S está implicada en: trastornos alérgicos, incluyendo, pero sin limitarse al asma; y respuestas inmunes alogénicas, incluyendo, pero sin limitarse a, rechazo de trasplantes de órganos o injertos de tejido.

30 En vista del número de enfermedades en donde se reconoce que un incremento en la actividad de la cisteína proteasa contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad, serán útiles por lo tanto moléculas que inhiban la actividad de esta clase de enzimas, en particular moléculas cuyas catepsinas inhibitorias B, K, L, F y/o S como agentes terapéuticos.

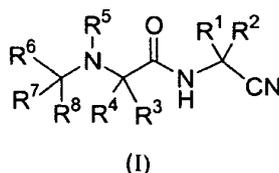
35 La publicación internacional WO 2001/019796 describe compuestos y composiciones que inhiben la actividad de la catepsina S proteasa, que son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la cisteína proteasa, particularmente enfermedades asociadas con la actividad de la catepsina S.

40 La publicación internacional WO 2001/068645 describe compuestos y composiciones que son inhibidores de las catepsinas B, K, L y / o S para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la cisteína proteasa, particularmente enfermedades asociadas con la actividad de las catepsinas B, K, L o S.

45 Greenspan, Paul D. et al. "Identification of Dipeptidyl Nitriles as Potent and Selective Inhibitors of Cathepsin B through Structure-Based Drug Design." Journal of Medicinal Chemistry 44. 26 (2001): 4524 - 534 divulga la identificación de un inhibidor de catepsina B con una excelente selectividad sobre otras catepsinas de cisteína, cuya identificación se logró mediante la inmovilización de una función carboxilato del carbono α con el nitrilo para interactuar con el sitio de reconocimiento del carboxilato en el bolsillo de S_2' del sitio activo de la catepsina B.

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

5 R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de carbono al que tanto R^1 como R^2 están unidos, forman (i) cicloalquileo opcionalmente sustituido con uno o dos R^b seleccionados independientemente entre alquilo, halo, alquilamino, dialquilamino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxicarbonilo, o ariloxicarbonilo, (ii) heterociclilalquileo opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^c independientemente seleccionados entre alquilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquiloalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, aminoalquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-S(O)_{n2}R^{14}$, $-alquileo-S(O)_{n2}R^{15}$, $-COOR^{16}$, $-alquileo-COOR^{17}$, $-CONR^{18}R^{19}$, o $-alquileo-CONR^{20}R^{21}$ donde $n2$ es 0-2 y R^{14} - R^{17} , R^{18} y R^{20} son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o heterociclilo y R^{19} y R^{21} son independientemente hidrógeno o alquilo en donde el anillo aromático o alicíclico en los grupos unidos a cicloalquileo o heterociclilalquileo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino monosustituido, amino disustituido, o acilo;

R^3 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

20 donde cicloalquilo es un anillo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado que comprende de tres a ocho átomos de carbono en el anillo y cicloalquileo se refiere a un anillo monocíclico divalente saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres a ocho átomos de carbono; y

25 en donde R^4 es etiltiometilo, etilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, isopropiltiometilo, 2-metiltioetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-metilpropilsulfonilmetilo, isobutilsulfonilmetilo, terc-butiltiometilo, bencenosulfonilmetilo, 2-fenilsulfoniletilo, 2-fenilsulfoniletilo, naft-2-ilmetanosulfonilmetilo, bifenil-2-ilmetanosulfonilmetilo, bifenil-4-ilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, 2-fenilmetanosulfoniletilo, 4-terc-butilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 3-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 4-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-metoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-metoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-cianofenilmetanosulfonilmetilo, 2-cianofenilmetanosulfonilmetilo, 3-cianofenilmetanosulfonilmetilo, 2-bromofenilmetanosulfonilmetilo, 2-nitrofenilmetanosulfonilmetilo, 2-nitrofenilmetanosulfonilmetilo, 2-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 3-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(3-trifluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-etilo, 2-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 3-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-(4-difluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(2-difluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(3-difluorometoxibencenosulfonil)etilo, 3-cloro-2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,5-dimetilfenilmetanosulfonilmetilo, 3,5-bis-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2,5-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,6-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,4-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,4-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,5-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,4-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,6-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-3-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoro-2-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-6-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,6-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,5-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3,4-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3,5-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,5,6-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,4,5-trimetoxifenilmetanosulfonilmetilo, piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(piridin-2-ilsulfonil)etilo, 2-(piridin-4-ilsulfonil)etilo, oxipiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilsulfonilmetilo, ciclohexilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilmetanosulfonilmetilo, ciclopropilmetanosulfonilmetilo, tiofeno-2-sulfonilmetilo, 5-clorotien-2-ilmetanosulfonilmetilo, o 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo; donde

50 R^6 es fenilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, naftilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, furanilo, tienilo, piridin-4-ilo, o pirazinilo; y, en donde:

R⁷ es trifluorometilo y R⁸ es hidrógeno.

Convenientemente, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)-propionamida;

N-(4-ciano-1-etilpiperidin-4-il)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenil-etilamino)propionamida;

5 N-(4-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)-propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-furan-2-iletíl-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-furan-2-iletíl-amino)propionamida;

10 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletíl-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletíl-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-tiofen-2-iletíl-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-tiofen-2-iletíl-amino)propionamida;

15 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletilamino)-propionamida;

20 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-tlorofeniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2-difluoro-1(R)-tiofen-2-iletíl-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2-difluoro-1(RS)-tiofen-2-iletíl-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-piridin-2-iletíl-amino)propionamida;

25 N-(1-cianociclopropil)-4-piridin-2-ilsulfonil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)butiramida;

N-(1-cianociclopropil)-4-piridin-2-ilsulfonil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)butiramida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-piridin-2-il-etilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2-difluoro-1(R)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;

30 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletíl-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletíl-amino)propionamida;

- N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- 5 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-tiofen-3-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianotetrahidropiran-4-il)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- 10 N-(1-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- 15 N-(1-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida;
- 20 N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianotetrahidropiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- 25 N-(1-ciano1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- 30 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-oxopiridin-2-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida; y
 N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetanosulfonil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometiletilamino)-propionamida; o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Ventajosamente, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:
- 35 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenil-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;

- 5 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida; y

- 10 N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Preferiblemente, el compuesto es N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Convenientemente, el compuesto es para uso en terapia.

- 15 Ventajosamente, una composición farmacéutica que comprende el compuesto está en una mezcla con uno o más excipientes adecuados.

Preferiblemente, el uso del compuesto es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la reumatoide artritis, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, asma, dolor, y aterosclerosis.

- 20 Convenientemente, el compuesto es para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, asma, dolor, y aterosclerosis.

- 25 Ventajosamente, el compuesto es para su uso en la fabricación de un medicamento para uso en un método para tratar una enfermedad inmune en un paciente sometido a una terapia en donde la terapia causa la enfermedad inmune en el paciente, comprendiendo el método la administración del compuesto al paciente.

Preferiblemente, el compuesto es para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad inmune en un paciente sometido a una terapia en donde la terapia causa la enfermedad inmune en el paciente, comprendiendo el método la administración del compuesto al paciente.

Descripción detallada de la invención

- 30 Definiciones:

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se definen para los efectos de esta solicitud y tienen los siguientes significados.

"Alicíclico" significa una fracción caracterizada por una disposición de los átomos de carbono en estructuras anulares no aromáticas cerradas, por ejemplo, anillos cicloalquilo y heterociclilo como se definen aquí.

- 35 "Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático saturado lineal o ramificado, que contiene de uno a seis átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, y similares.

- 40 "Alquilenos", a menos que se indique otra cosa, significa un radical divalente alifático saturado lineal o ramificado, que tiene una cantidad de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-), tetrametileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2-metil tetrametileno (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-), pentametileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

"Amino" significa radical -NH_2 . Los grupos protectores adecuados para fracciones amino incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.

5 "Alquilamino" o "dialquilamino" se refiere a un radical -NHR y $\text{-NRR}'$ respectivamente, donde R y R' son independientemente grupos alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilamino, dimetilamino, y similares.

"Alcoxi" se refiere a un radical -OR donde R es un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, y similares.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)OR donde R es un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares.

10 "Alcoxicarbonilalquilo" significa un radical $\text{-(alquileo)-C(O)OR}$ donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, 2, o 3-etoxicarbonilmetilo, y similares.

15 "Alcoxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono de hidrocarburo sustituido con al menos un grupo alcoxi, preferiblemente uno o dos grupos alcoxi, tal como se definió anteriormente, por ejemplo, 2-metoxietilo, 1, 2, o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, y similares.

"Alcoxialquiloxi" se refiere a un radical -OR donde R es alcoxialquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoximetiloxi, metoxietiloxi, y similares.

"Alcoxialquiloalquilo" se refiere a un radical $\text{-(alquileo)-O-(alquileo)-OR}$ donde R es un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, 2-metoxietiloximetilo, 3-metoxipropiloxietilo, y similares.

20 "Aminoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con al menos uno, preferiblemente uno o dos, $\text{-NRR}'$ donde R es hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo, y R' es hidrógeno o alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, aminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, 1,3-diaminopropilo, acetilaminopropilo, y similares, por ejemplo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, y similares.

25 "Aminosulfonilo" se refiere a un radical $\text{-SO}_2\text{R}$ donde R es $\text{-NRR}'$ donde R es hidrógeno, alquilo, o -COR^a donde R^a es alquilo, y R' es hidrógeno o alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, y similares.

30 "Alquilsulfonilo" se refiere a un radical $\text{-SO}_2\text{R}$ donde R es un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, y similares.

"Acilo" se refiere a un radical -COR en donde R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterociclilo como se define aquí, por ejemplo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, piperazin-1-ilcarbonilo, y similares.

35 "Animal" incluye mamíferos humanos, no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, pájaros, y similares).

"Aromático" se refiere a una fracción en la que los átomos constituyentes forman un sistema anular insaturado, todos los átomos del sistema anular están hibridados sp^2 y el número total de electrones pi es igual a $4n + 2$.

"Arilo" se refiere a un arreglo anular monocíclico o bicíclico condensado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, en donde cada anillo es aromático, por ejemplo, fenilo o naftilo.

40 "Aralquilo" se refiere a un radical -(alquileo)-R donde R es un arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, fenetilo, y similares.

"Ariiloxi" se refiere a un radical -OR donde R es arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, fenoxi, y similares.

"Aralquiloxi" se refiere a un radical -OR en donde R es aralquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, benciloxi y similares.

“Ariolxilquilo” se refiere a un radical (alquileo)-OR en donde R es arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, fenoximetilo, 2 o 3-fenoximetilo y similares.

“Arioxicarbonilo” se refiere a un radical -C(O)OR en donde R es arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, feniloxicarbonilo y similares.

5 “Ariulfonilo” se refiere a un radical -SO₂R en donde R es un grupo arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, fenilsulfonilo y similares.

10 “Biológico” significa un agente terapéutico originalmente derivado de organismos vivientes para el tratamiento o manejo de una enfermedad. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, proteínas (recombinantes y derivadas de plasma), anticuerpos monoclonales o policlonales, anticuerpos humanizados o de murino, toxinas, hormonas y similares. Actualmente se encuentran disponibles biológicos para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como cáncer, artritis reumatoide y hemofilia.

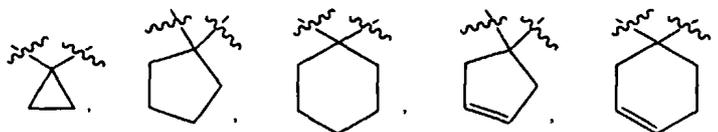
“Carboxi” se refiere al radical -C(O)OH.

“Carboxialquilo” se refiere a un radical (alquileo)-C(O)OH, por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo y similares.

15 “Cicloalquilo” se refiere a un anillo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres hasta ocho átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo y similares.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical (alquileo)-R en donde R es cicloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclobutilmetilo y similares.

20 “Cicloalquileo” se refiere a un anillo monocíclico divalente saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres hasta ocho átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, el presente en donde “R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual tanto R¹ como R² están unidos forman cicloalquileo” incluye, pero no se limita a los siguientes:



y similares.

“1-Alquilciclopentilmetilo o -etilo y 1-Alquilciclohexilmetilo o -etilo” significa un radical que tiene la fórmula:



respectivamente;

por ejemplo, 1-metilciclopentilmetilo, 1-metilciclohexilmetilo y similares.

30 “Amino disustituido” se refiere a un radical -NRR’ en donde R es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclilo y R’ es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o acilo como se define en la presente invención. Ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a, dimetilamino, metilfenilamino, bencilmetilamino, acetilmetilamino y similares.

“Enfermedad” especialmente incluye cualquier condición enfermiza de un animal o parte del mismo e incluye una condición enfermiza que puede ser provocada mediante, o incidentalmente con, una terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los “efectos secundarios” de tal terapia.

35 “Respuesta inmune nociva” se refiere a una respuesta inmune que impide el tratamiento efectivo de un paciente o provoca una enfermedad en un paciente. Como ejemplo, dosificar a un paciente con un anticuerpo murino ya sea como un agente terapéutico o de diagnóstico provoca la producción de anticuerpos antirratón humanos que impiden o interfieren con los tratamientos posteriores. La incidencia de la formación de anticuerpos contra los anticuerpos

monoclonales murinos puros pueden exceder el 70% (véase Khazaeli, M. B. et al., J. Immunother 1994, 15, páginas 42 - 52; Dillman, R. O, et al., Cancer. Biother. 1994, 9, páginas 17 - 28; y Reinsberg, J. Hybridoma 1995, 14, páginas 205 - 208). Ejemplos adicionales de agentes conocidos que sufren de las respuestas inmunes nocivas son los factores de coagulación sanguínea tales como el factor VIII. Cuando se administran a los pacientes con hemofilia A, el factor VIII restaura la capacidad de la sangre para coagularse. Aunque el factor VIII es una proteína humana, aún produce una respuesta inmune en hemofílicos en la medida en que el factor VIII endógeno no se encuentre presente en su sangre y por lo tanto aparece como un antígeno extraño para el sistema inmune. Aproximadamente el 29-33% de pacientes nuevos producirán anticuerpos que se unen y neutralizan al factor VIII administrado terapéuticamente (véase Lusher J. M. Semin Thromb Hemost 2002, 28(3), páginas 273 - 276). Estos anticuerpos neutralizantes requieren la administración de grandes cantidades del factor VIII a fin de mantener los parámetros normales de coagulación sanguínea; un régimen costoso de tratamiento a fin de inducir la tolerancia inmune (véase Briet E et al., Adv. Exp. Med. Bio. 2001, 489, páginas 89 - 97). Otro ejemplo inmunogénico es el de los vectores adenovirales. La terapia retroviral permanece en etapa experimental y es de utilidad limitada. Una razón es que la aplicación de un virus terapéutico genera una respuesta inmune capaz de bloquear cualquier administración subsecuente del mismo o un virus similar (véase Yiping Yang et. al., J. of Virology, 1995, 69, páginas 2004 - 2015). Esto asegura que las terapias retrovirales deban basarse en la expresión transitoria de una proteína o en la incorporación directa de la secuencia viral dentro del genoma huésped. La investigación dirigida ha identificado múltiples epítomos de neutralización viral reconocidos por los anticuerpos del huésped (véase Hanne, Gahery-Segard et. al., J. of Virology 1998, 72, páginas 2388 - 2397) lo que sugiere que las modificaciones virales no son suficientes para superar este obstáculo. Esta invención permitirá un proceso por medio del cual una terapia adenoviral tendrá utilidad para una aplicación repetida. Otro ejemplo de un agente inmunogénico que produce anticuerpos neutralizantes es el agente cosmético bien conocido, Botox. La proteína de la toxina de botulínica, se purifica a partir de la fermentación del *Clostridium botulinum*. Como agente terapéutico, se utiliza para trastornos musculares tales como distonía cervical además de para aplicación cosmética. Después de una exposición repetida, los pacientes generan anticuerpos neutralizantes a la toxina lo que resulta en una eficacia reducida (véase Birklein F. et. al., Ann Neurol. 2002, 52, páginas 68 - 73 y Rollnik, J. D. et. al., Neurol. Clin. Neurophysiol 2001, 2001(3) páginas 2 - 4). Una "respuesta inmune nociva" también abarca las enfermedades provocadas por agentes terapéuticos. Un ejemplo específico de esto es la respuesta inmune a la terapia con la eritropoyetina humana recombinante (EPO). La eritropoyetina se utiliza para estimular el crecimiento de glóbulos rojos y restaurar los recuentos de glóbulos rojos en pacientes que han sufrido quimioterapia o diálisis. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos para la EPO y por lo tanto son insensibles tanto a la EPO terapéuticamente administrada como a su propia EPO endógena (véase Casadevall, N et. al., NEJM. 2002, 346, páginas 469 - 475). Contraen un trastorno, aplasia pura de glóbulos rojos, en la cual se disminuye severamente la producción de glóbulos rojos (véase Gershon S. K. et. al., NEJM 2002, 346, páginas 1584 - 1586). Esta complicación de la terapia con EPO es letal si no se la trata. Otro ejemplo específico es el anticuerpo de murino, OKT3 (también conocido como Orthoclone) un anticuerpo monoclonal dirigido hacia el dominio CD-3 de las células T activadas. En ensayos clínicos, 20 - 40% de los pacientes a los cuales se les administra OKT3 producen anticuerpos contra la terapia. Estos anticuerpos además de neutralizar la terapia también estimulan una reacción inmune fuerte del huésped. La reacción inmune es tan severa que los pacientes con títulos altos de anticuerpos antirratón humanos están específicamente excluidos de tomar el fármaco (véase la etiqueta de empaque de Orthoclone). Un ejemplo final es un anticuerpo terapéutico humano. Humira® es un anticuerpo monoclonal dirigido contra TNF y se utiliza para tratar pacientes con artritis reumatoide. Cuando se toma solo, ~12% de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes. Además, un pequeño porcentaje de pacientes a los que se les administra el fármaco también contraen una condición similar al lupus eritematoso sistémico que es una respuesta inmune mediada por IgG inducida por el agente terapéutico (véase la etiqueta del empaque de Humira).

Otro ejemplo de "respuesta inmune nociva" es una reacción del huésped hacia los fármacos de molécula pequeña. Es conocido por aquellos expertos en la técnica que ciertas estructuras químicas se conjugarán con proteínas del huésped para estimular el reconocimiento inmune (véase Ju C. et. al., 2002, Current Drug Metabolism 3, páginas 367 - 377 y Kimber I. et. al., 2002, Toxicologic Pathology 30, páginas 54 - 58). Una porción sustancial de estas reacciones del huésped son mediadas por IgG. Las "respuestas inmunes nocivas" específicas que son mediadas por IgG incluyen: anemia hemolítica, síndrome de Steven-Johnson y Lupus inducido por fármacos.

"Heterociclicilalquileo de cuatro átomos" se refiere a un radical monocíclico divalente saturado de 4 átomos de carbono en el anillo en donde uno de los átomos de carbono en el anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado a partir de -NR- en donde R es hidrógeno, alquilo, acilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, hidroxialquilo o alcoxilalquilo, -O-, -S-, -SO- o -S(O)₂-. Ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a, anillos tales como:



y similares.

"Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

5 "Haloalquilo" se refiere al alquilo como se definió anteriormente sustituido por uno o más, preferentemente uno hasta cinco átomos de "halógeno", como se definen tales términos en esta solicitud. Haloalquilo incluye monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo y similares, por ejemplo, clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dicloroetilo y similares).

"Haloalcoxi" se refiere a un radical -OR en donde R es el grupo haloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometoxi y similares.

10 "Heteroarilo" como grupo o parte de un grupo denota una fracción monocíclica o multicíclica aromática de 5 a 10 átomos en el anillo en la cual uno o más, preferentemente uno, dos o tres del(de los) átomo(s) en el anillo se selecciona(n) de nitrógeno, oxígeno o azufre, siendo el resto de los átomos del anillo carbono. Los anillos heteroarilo representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo y similares.

15 "Heteroaralquilo" se refiere a un radical -(alquileo)-R en donde R es heteroarilo como se definió anteriormente, por ejemplo, piridinilmetilo, 1 o 2-furaniletilo, imidazolilmetilo y similares.

"Heteroariloxialquilo" se refiere a un radical -(alquileo)-OR en donde R es heteroarilo como se definió anteriormente, por ejemplo, furaniloximetilo, 2 o 3-indoliloxietilo y similares.

"Heteroariloxi" se refiere a un radical -OR en donde R es heteroarilo como se definió anteriormente.

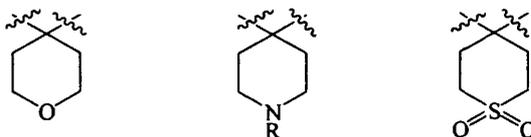
"Heteroaralquilo" se refiere a un radical -OR donde R es heteroaralquilo como se definió anteriormente.

20 "Heteroarilsulfonilo" se refiere a un radical -SO₂R donde R es un grupo heteroarilo como se definió anteriormente, por ejemplo, piridinilsulfonilo, y similares.

25 "Heterociclilo" se refiere a un radical mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5 o 6 átomos de carbono por anillo en donde uno o más, preferiblemente uno, dos, o tres de los átomos de carbono del anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de -N-, -O-, -S-, -SO-, o -S(O)₂- y además en donde uno o dos átomos del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo ceto (-CO-). El anillo heterociclilo está opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo como se define aquí. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, imidazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo, indolinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, y similares.

30 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical -(alquileo)-heterociclilo como se define en esta solicitud. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, imidazolidin-1-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, tiomorfolin-4-ilmetilo, tiomorfolin-4-ilmetil-1-óxido, indoliniletilo, piperazinilmetilo o etilo, piperidilmetilo o etilo, o pirrolidinilmetilo o etilo, y similares.

35 "Heterociclilalquileno" se refiere a un grupo heterociclilo divalente, como se define en esta solicitud, por ejemplo, el caso en donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se unen tanto R¹ como R² forman heterociclilalquileno" incluye pero sin limitarse a, los siguientes:



en los cuales R es un sustituyente definido en el Resumen de la invención.

40 "Hidroxi" significa un radical -OH. Los grupos de protección adecuados para las fracciones hidroxi incluyen bencilo y similares.

"Hidroxi" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituidos con uno o dos grupos hidroxi, siempre que si dos grupos hidroxi se encuentran presentes, no se encuentran ambos sobre el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo,

1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 3,4-dihidroxi-butilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxi-propilo, preferentemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxi-propilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

5 “Hidroxi-alquilo o hidroxi-alcoxi” se refiere a un radical -OR en donde R es hidroxi-alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, hidroxi-metoxi, hidroxi-etoxi y similares.

10 “Isómeros” significa compuestos de la Fórmula (I) que tienen idénticas fórmulas moleculares pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlazamiento de sus átomos o en el arreglo de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que no son imágenes
15 especulares sobrepuestas se denominan “enantiómeros” o algunas veces “isómeros ópticos”. Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un “centro quiral”. Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta se denomina una “mezcla racémica”. Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, en donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla
20 de diastereómeros denominada una “mezcla diaestereomérica”. Cuando se encuentra presente un centro quiral, un estereoisómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere al arreglo en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación de R y S de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (por ejemplo, véase “Advanced Organic Chemistry” 4a edición, Marzo, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992). Debe entenderse que los nombres e ilustraciones utilizados en esta solicitud para describir los compuestos de la Fórmula (I) abarcan todos los estereoisómeros posibles.

“Ceto u oxo” significa un radical (=O).

25 “Amino monosustituido” se refiere a un radical -NHR en donde R es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo o acilo como se define en la presente invención. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilamino, fenilamina, bencilamino, cicloalquilmetilamino, acetilamino, trifluoroacetilo y similares.

“Nitro” significa un radical -NO₂.

30 “Opcional” u “opcionalmente” o “puede ser” significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no puede ocurrir y que la descripción incluye casos en donde ocurre el evento o circunstancia o casos en donde no. Por ejemplo, la frase “en donde el anillo aromático en R^a está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo” significa que el anillo aromático puede o no estar sustituido con alquilo a fin de caer dentro del alcance de la invención.

35 “Patología” de una enfermedad significa la naturaleza esencial, las causas y el desarrollo de la enfermedad así como los cambios estructurales y funcionales que resultan de los procesos de la enfermedad.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que se encuentra generalmente libre, no es tóxico y ni biológicamente o de cualquier otra forma indeseable e incluye lo que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

40 “Sales farmacéuticamente aceptables” significa sales de los compuestos de la Fórmula (I) que son farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrocórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido
45 pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxi-benzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1- carboxílico, ácido glucoheptanoico, ácido 4,4'-metilenbis(3-
50 hidroxí-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básicas que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas

aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metil-glucamina y similares.

5 Para propósitos de información únicamente, se observa que Profármaco se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) en un compuesto de la Fórmula (I). Por ejemplo, un éster de un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertido mediante hidrólisis *in vivo* en la molécula original. Alternativamente un éster de un compuesto de la Fórmula (I) que contienen un grupo carboxi puede ser convertido mediante hidrólisis *in vivo* en la molécula original. Los ésteres adecuados de compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, son por ejemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltrataratos, metilsulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfonatos y quinatos. Los ésteres adecuados de compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo carboxi, son por ejemplo aquellos descritos por Leinweber, F.J. Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379. Una clase especialmente útil de ésteres de los compuestos de la Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, pueden formarse a partir de fracciones de ácido seleccionadas por aquellas descritas por Bundgaard et al., J. Med. Chem., 1989, 32, páginas 2503 - 2507, e incluyen (aminometil)-benzoatos sustituidos por ejemplo, dialquilamino-metilbenzoatos en los cuales los dos grupos alquilo pueden unirse entre sí y/o ser interrumpidos mediante un átomo de oxígeno o mediante un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo, un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morfolino-metil)benzoatos, por ejemplo, 3 o 4-(morfolinometil)-benzoatos y (4-alkuilpiperacina-1-il)benzoatos, por ejemplo, 3 o 4-(4-alkuilpiperazina-1-il)benzoatos.

25 “Derivados protegidos” se refiere a derivados de los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales un sitio o sitios reactivos se bloquean con grupos de protección. Los derivados protegidos de los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en la preparación de compuestos de la Fórmula (I) o por sí mismos pueden ser inhibidores activos de la catepsina S. Una lista completa de grupos de protección adecuados puede encontrarse en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a edición, John Wiley Sons, Inc. 1999.

“Cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

“Medicación” o “tratamiento” se refiere a cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

30 (1) evitar que la enfermedad se presente en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad en un animal que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, la detención del desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología) o

35 (3) mejorar la enfermedad en un animal que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revierte la patología y/o la sintomatología).

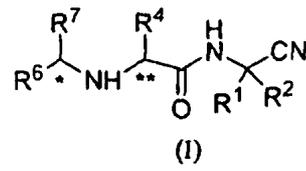
“Medicación” o “tratamiento” con respecto a la terapia de combinación, es decir, el uso con un compuesto biológico se refiere a cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

(1) evitar que ocurra una respuesta inmune en un animal en el cual puede estar predispuesto a la respuesta inmune pero que no experimenta o presenta aún la patología o sintomatología de la respuesta inmune,

40 (2) inhibir la respuesta inmune en un animal que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la respuesta inmune (es decir, detención del desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología) o

45 (3) mejorar la respuesta inmune en un animal que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la respuesta inmune (es decir, reducir el grado o severidad, o la extensión o duración, de las manifestaciones evidentes de la respuesta inmune o revertir la patología y/o la sintomatología, por ejemplo, enlazamiento y presentación reducida de los péptidos antigénicos mediante las moléculas MHC clase II, la activación reducida de las células T y de las células B, respuestas humorales y mediadas por la célula reducidas y, según sea apropiado a la respuesta inmune particular, inflamación, congestión, dolor, necrosis reducida, pérdida reducida en la eficacia de un agente biológico y similares).

50 Los compuestos de la Fórmula (I) donde R³, R⁵ y R⁸ son hidrógeno, R¹, R², R⁴, R⁶ y R⁷ son como se definen en la Tabla I a continuación son:



Cualquier compuesto que no entran en el ámbito de la invención es únicamente para fines informativos.

Tabla I

Comp. #	Estereoquímica a (*C,**C)	R ¹ + R ²	R ⁴	R ⁶	R ⁷
1	(S,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	fenilo	CF ₃
2	(S,R)	1-C ₂ H ₅ piperidin-4-ilo	fenilmetanosulfonilmetilo	fenilo	CF ₃
3	(S,R)	1,1-dioxohexa-hidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-ilo	fenilmetanosulfonilmetilo	fenilo	CF ₃
4	(S,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	4-OH-fenilo	CF ₃
5	(S,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	fenilo	CF ₃
6	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	furan-2-ilo	CF ₃
7	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	furan-2-ilo	CF ₃
8	(S,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	3-Br-fenilo	CF ₃
9	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	indol-3-ilo	CF ₃
10	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	indol-3-ilo	CF ₃
11	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₃
12	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₃
13	(S,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
14	(S,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	metilo	CF ₃
15	(S,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	1-CH ₃ -pirrol-2-ilo	CF ₃
16	(S,S)	ciclopropilo	1-meticiclopentilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₃
17	(R,S)	ciclopropilo	1-meticiclopentilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₃
18	(S,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃

Comp. #	Estereoquímica a (*C,**C)	R ¹ + R ²	R ⁴	R ⁶	R ⁷
19	(RS,R)	ciclopropilo	piridin-2-ilmetanosulfanilmetilo	fenilo	CF ₃
20	(S,R)	ciclopropilo	piridin-2-ilmetanosulfanilmetilo	fenilo	CF ₃
21	(S,S)	ciclopropilo	1-metilciclopentilmetilo	2-OH-fenilo	CF ₃
22	(R,S)	ciclopropilo	1-metilciclopentilmetilo	4-OH-fenilo	CF ₃
23	(R,R)	ciclopropilo	piridin-2-ilmetanosulfanilmetilo	fenilo	CF ₃
24	(S,S)	ciclopropilo	1-metilciclopentilmetilo	4-OH-fenilo	CF ₃
25	(RS,R)	ciclopropilo	2-Cl-bencilo	fenilo	CF ₃
26	(RS,R)	ciclopropilo	2-Cl-bencilo	4-F-fenilo	CF ₃
27	(RS,R)	ciclopropilo	piridin-2-ilmetanosulfanilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
28	(S,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	4-OH-fenilo	CF ₃
29	(R,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	3-Cl-4-OH-fenilo	CF ₃
30	(S,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	3-Cl-4-OH-fenilo	CF ₃
31	(R,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	3-Cl-4-OH-fenilo	CF ₃
32	(S,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	3-Cl-4-OH-fenilo	CF ₃
33	(R,S)	ciclopropilo	1-metilciclopentilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₂ *
34	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₂ *
35	(S,S)	ciclopropilo	1-metilciclopentilmetilo	3-F-4-OH-fenilo	CF ₃
36	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	piridin-2-ilo	CF ₃
37	(RS,R)	ciclopropilo	2-piridin-2-ilisulfaniletilo	4-F-fenilo	CF ₃

Comp. #	Estereoquímica a (*C,**C)	R ¹ + R ²	R ⁴	R ⁶	R ⁷
38	(RS,R)	ciclopropilo	2-piridin-2-ilisulfaniletilo	4-F-fenilo	CF ₃
39	(RS,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	piridin-2-ilo	CF ₃
40	(R,R)	ciclopropilo	fenilmetanosulfonilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₂ *
41	(RS,R)	ciclopropilo	2-CHF ₂ O-fenilmetanosulfanilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₃
42	(RS,R)	ciclopropilo	2-CHF ₂ O-fenilmetanosulfonilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₃
43	(S,R)	ciclopropilo	piridin-2-ilmetanosulfanilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
44	(S,R)	ciclopropilo	piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
45	(R,R)	ciclopropilo	piridin-2-ilmetanosulfanilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
46	(R,R)	ciclopropilo	piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
47	(S,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	tiofen-3-ilo	CF ₃
48	(RS,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfanilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₃
49	(RS,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	tiofen-2-ilo	CF ₃
50	(S,R)	tetrahidropiran-4-ilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
51	(S,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	3,4-diF-fenilo	CF ₃
52	(S,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	1-CH ₃ -pirrol-2-ilo	CF ₃
53	(S,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	1-oxo-1-CH ₃ -pirrol-2-ilo	CF ₃
54	(S,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	3,4,5-trifluoro-fenilo	CF ₃
55	(S,R)	ciclopropilo	4-F-fenilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
56	(S,R)	tetrahidrotio-piran-4-ilo	4-F-fenilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃

Comp. #	Estereoquímica a (*C,**C)	R ¹ + R ²	R ⁴	R ⁶	R ⁷
57	(S,R)	ciclopropilo	4-F-fenilmetanosulfonilmetilo	3-fenoxifenilo	CF ₃
58	(S,R)	1,1-dioxohexa-hidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-ilo	4-F-fenilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
59	(RS,R)	ciclopropilo	2-CHF ₂ O-fenilmetanosulfonilmetilo	1-fenilsulfonil-pirrol-2-ilo	CF ₃
60	(S,R)	ciclopropilo	2-CHF ₂ O-fenilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
61	(RS,R)	ciclopropilo	2-CF ₃ -piridin-6-ilmetanosulfonil-metilo	4-F-fenilo	CF ₃
62	(RS,R)	ciclopropilo	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	1-fenilsulfonil-pirrol-2-ilo	CF ₃
63	(R,R)	ciclopropilo	pirazin-2-ilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
64	(S,R)	ciclopropilo	pirazin-2-ilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
65	(S,R)	tetrahidropiran-4-ilo	2-CHF ₂ O-fenilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
66	(S,R)	1,1-dioxohexa-hidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-ilo	2-CHF ₂ O-fenilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
67	(S,R)	ciclopropilo	2-CF ₃ -piridin-6-ilmetanosulfonil-metilo	4-F-fenilo	CF ₃
68	(R,R)	ciclopropilo	pirazin-2-ilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
69	(S,R)	ciclopropilo	pirazin-2-ilmetanosulfonilmetilo	4-F-fenilo	CF ₃
70	(S,R)	ciclopropilo	1-oxo-piridin-2-ilmetanosulfonil-metilo	4-F-fenilo	CF ₃
71.	N-(1-Cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetanosulfonil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometiletilamino)-propionamida.				

* no de acuerdo con la invención

y se denominan como:

Ar-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenilet-il-amino)propionamida;

N-(4-ciano-1-etilpiperidin-4-il)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenil-etil-amino)propionamida;

5 N-(4-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-fenilmetanosulfonil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenilet-il-amino)-propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-hidroxifenil-etil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-furan-2-ilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-furan-2-ilet-il-amino)propionamida;

10 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-bromo-fenilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-indol-3-ilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-indol-3-ilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-ilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-ilet-il-amino)propionamida;

15 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-fenilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-metilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-1-metilpirrol-2-il-etil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-tiofen-2-ilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-tiofen-2-ilet-il-amino)propionamida;

20 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil-etil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-fenilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-2-hidroxifenil-etil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-hidroxifenil-etil-amino)propionamida;

25 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-fenilet-il-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-hidroxifenil-etil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-fenilet-il-amino)-propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etil-amino)-propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etil-amino)propionamida;

30 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-hidroxifenil-etil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-3-cloro-4-hidroxifenilet-il-amino)propionamida;

- N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-cloro-4-idroxi-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-3-cloro-4-idroxi-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-cloro-4-idroxi-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2-difluoro-1(R)-tiofen-2-ilettil-amino)propionamida;
- 5 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2-difluoro-1(RS)-tiofen-2-ilettil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-fluoro-4-idroxi-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R,S)-piridin-2-ilettil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-4-piridin-2-ilsulfanil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)butiramida;
 N-(1-cianociclopropil)-4-piridin-2-ilsulfonil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)butiramida;
- 10 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-piridin-2-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2-difluoro-1(R)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfanil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-ilettilamino)propionamida;
- 15 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-ilettilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- 20 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-tiofen-3-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianotetrahidropiran-4-il)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- 25 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3,4-difluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-1-metilpirrol-2-ilettilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-1-oxo-1-metil-pirrol-2-ilettilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3,4,5-trifluoro-feniletilamino)propionamida;
- 30 N-(1-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-fenossi-feniletilamino)propionamida;

N-(1-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil etilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-1-fenilsulfonilpirrol-2-iletíl amino)propionamida;

5 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletíl amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida;

10 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-1-fenil-sulfonilpirrol-2-iletíl amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletíl amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletíl amino)propionamida;

N-(1-cianotetrahidropiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletíl amino)propionamida;

15 N-(1-ciano1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletíl amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletíl amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletíl amino)propionamida;

20 N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-oxopiridin-2-ilmetanesulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida; y

N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetanosulfonil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometiletíl amino)-propionamida.

Esquema general de síntesis

25 Los compuestos de esta invención pueden elaborarse mediante los métodos representados en los esquemas de reacción más adelante.

30 Los materiales y reactivos de partida utilizados en la preparación de estos compuestos se encuentran ya sea disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en las referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1 - 17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1 - 5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1 - 40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4a Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son solo ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de esta invención, y pueden hacerse varias modificaciones de estos esquemas y serán sugeridos al experto en la técnica haciendo referencia a esta descripción.

40 Los materiales de partida y los compuestos intermediarios de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

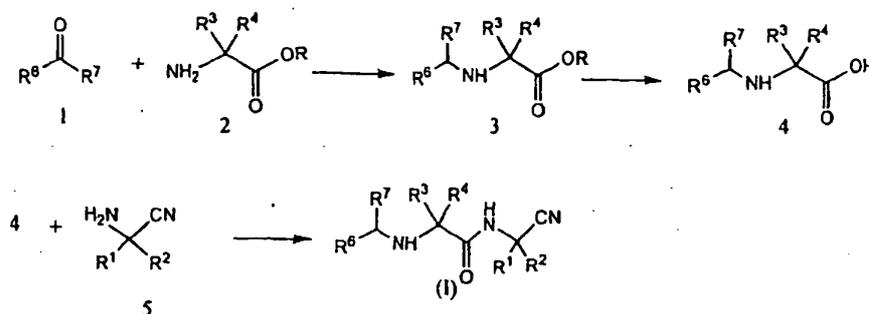
A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente invención tienen lugar a presión atmosférica sobre un rango de temperatura desde aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 150°C, más

preferentemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 125° y más preferiblemente aproximadamente a temperatura de la habitación (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente a 20°C.

En las reacciones descritas de aquí en adelante puede ser necesario proteger los grupos reactivos funcionales, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos de protección convencionales pueden utilizarse de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se define en el Resumen de la invención y R⁸ es hidrógeno, pueden ser preparados mediante un procedimiento como en el siguiente Esquema de Reacción 1 a continuación

Esquema 1



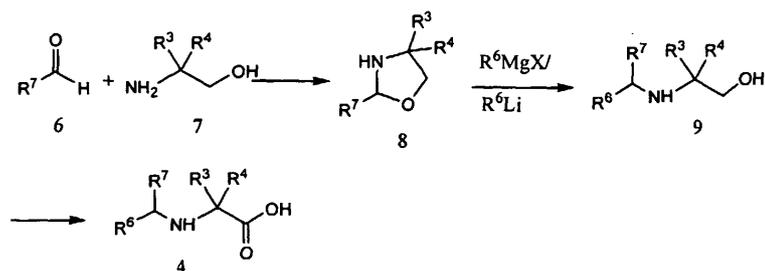
La reacción de una cetona de la fórmula 1 en donde R⁶ es como se define en el Resumen de la invención y R⁷ es un haloalquilo (preferentemente trifluorometilo) con un α-amino éster de la fórmula 2 en donde R es un grupo de protección carboxi, preferentemente un grupo alquilo, preferentemente metilo y R³ y R⁴ son como se define en el Resumen de la invención bajo condiciones de reacción de aminación reductiva proporcionan un compuesto de la fórmula 3. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de deshidratación adecuado tal como TiCl₄, sulfato de magnesio, isopropil trifluoroacetato, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, piridina y similares y en un solvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno para producir una imina. La imina se reduce con un agente de reducción adecuado tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares en un solvente orgánico adecuado tal como metanol, etanol y similares.

Los compuestos de la fórmula 1 tales como 2,2,2-trifluorometilacetofenona y 2,2,2-trifluorometil-4-fenilfeniletanona se encuentran comercialmente disponibles. Otros pueden prepararse por métodos bien conocidos en el arte. Los α-amino ésteres de la Fórmula 2 de alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, histidina y lisina se encuentran comercialmente disponibles. Otros pueden prepararse por métodos bien conocidos en el arte. Algunos de tales métodos se describen en las publicaciones de las solicitudes PCT Nos. WO 03075836, WO 00/55144, WO 01/19816, WO 02/20485, WO 03/029200, la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 60/422.337, la patente de los Estados Unidos No. 6.353.017 B1, y 6.525.036 B1, 6.229.011 B1, 6.610.700.

La hidrólisis del grupo éster proporciona un compuesto de la fórmula 4. Las condiciones de hidrólisis dependen de la naturaleza del grupo de protección. Por ejemplo, cuando R es alquilo, la hidrólisis se lleva a cabo bajo condiciones de reacción de hidrólisis básicas acuosas para producir el ácido correspondiente de la fórmula 4. La reacción se lleva a cabo típicamente con carbonato de cesio, hidróxido de litio y similares, en un alcohol acuoso tal como metanol, etanol y similares.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula 4 pueden prepararse como se muestra más abajo en el Método (i) a continuación.

Método (i)



La condensación de un aldehído de la fórmula 6 con un aminoetanol de la fórmula 7, utilizando el aparato Dean Stark proporciona un aminal cíclico de la fórmula 8 que después de reacción con un reactivo Grignard de la fórmula R^6MgX (en donde X es halo) o un reactivo organolitio de la fórmula R^6Li proporciona un compuesto de la fórmula 9. La oxidación de 9 con un agente oxidante adecuado tal como el reactivo oxidante de Jones o H_5IO_6/CrO_3 y similares, proporciona luego un compuesto de la fórmula 4.

El compuesto 7 puede prepararse mediante la reducción de un compuesto de la fórmula 2 en donde R es hidrógeno con un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio y similares bajo condiciones bien conocidas en el arte.

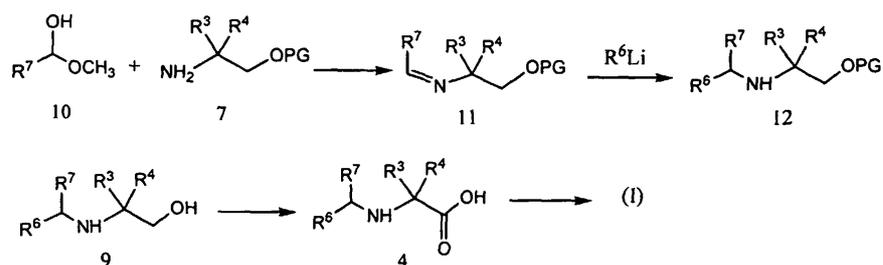
El compuesto 4 reacciona luego con un α -aminoacetonitrilo de la fórmula 5 para producir un compuesto de la Fórmula (I). La reacción típicamente se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo, benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP®), O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio hexafluorofosfato (HBTU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio hexafluorofosfato (HATU), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o 1,3-diciclohexil-carbodiimida (DCC), opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y una base tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y similares. Las reacciones típicamente se llevan a cabo a 20 - 30°C, preferentemente aproximadamente a 25°C y requiere de 2 a 4 h para completarse. Los solventes de reacción adecuados son solventes orgánicos inertes tales como solventes orgánicos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y similares), acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, solventes etéreos tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares.

Alternativamente, la etapa de acoplamiento anterior puede llevarse a cabo al convertir primero 4 en un derivado de ácido activo tal como éster de succinimida y después hacerlo reaccionar con una amina de la fórmula 5. La reacción típicamente requiere de 2 a 3 h para completarse. Las condiciones utilizadas en esta reacción dependen de la naturaleza del derivado de ácido activo. Por ejemplo, si este es un derivado de cloruro de ácido de 4, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares). Los solventes de reacción adecuados son solventes orgánicos polares tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, diclorometano o cualquiera de las mezclas de los mismos.

Será evidente para una persona experta en el arte, que los compuestos de la Fórmula (I) también pueden prepararse al condensar primero 5 con el aminoácido protegido en N de la fórmula 2 en donde R es hidrógeno seguido por la remoción del grupo de protección de amino y la reacción del compuesto amino libre con un compuesto de la fórmula 1 como se describe en el Esquema 1 anterior. Los grupos de protección de aminoácido y las condiciones de reacción adecuados para colocarlos o removerlos pueden encontrarse en Greene, T.W.; y Wuts, P.G.M.; Protecting Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (I) puede prepararse como se ilustra y describe en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2



trifluoro-1-feniletanol o 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanol con anhídrido triflico proporciona el compuesto deseado. El compuesto óptimamente enriquecido de la fórmula 15 puede obtenerse mediante la reducción de la acetofenona halogenada correspondiente con un agente de reducción adecuado tal como catecolborano o el complejo BH_3 -DMS en presencia de un catalizador adecuado tal como el catalizador (S) o (R)-CBS o (S) o (R)- α,α -difenil-2-pirrolidina-

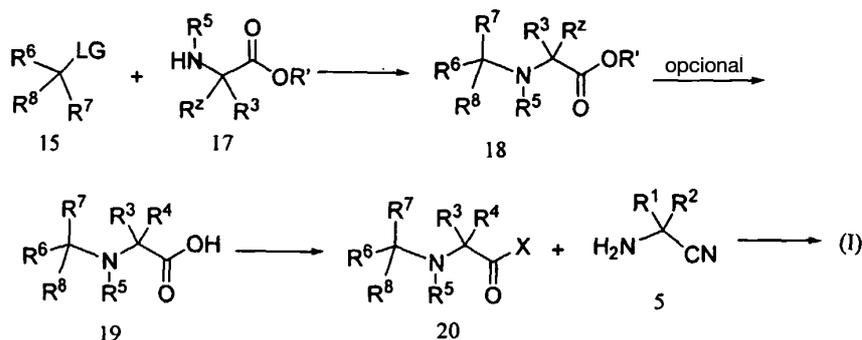
5

metanol en presencia de BBN para proporcionar el alcohol quiral que se convierte luego en el compuesto (a) como se describe arriba. Los compuestos de la fórmula 16 pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 2 en donde R es hidrógeno con un compuesto de la fórmula 5 como se describe en el Esquema 1 más arriba.

10

Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (I) puede prepararse como se ilustra y describe en el Esquema 5 a continuación.

Esquema 5



derivado activado de ácido

15

La reacción de un compuesto de la fórmula 15 en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como trifluorometanosulfonato y similares, y R^6 , R^7 y R^8 son como se define en el Resumen de la invención con un compuesto de la fórmula 17 en donde R^5 es hidrógeno, R^3 es como se define en el Resumen de la invención, R^2 es R^4 como se define en el Resumen de la invención y R^1 es hidrógeno o un grupo de protección de carboxi adecuado tal como alquilo y similares, bajo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 4 arriba, proporciona un compuesto de la fórmula 18. Otros grupos de protección de carboxi y de grupos de protección de Z y condiciones de reacción adecuados para ponerlos y removerlos pueden encontrarse en Greene, T.W.; y Wuts, P.G.M.; Protecting Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc. 1999.

20

25

En forma similar, otros compuestos de la fórmula 18 en donde R^2 es R^4 pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula 17 comercialmente disponible tal como lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, serina y homoserina mediante métodos bien conocidos en el arte. Algunos de tales métodos se describen en la patente de los Estados Unidos No. 6.136.844.

30

Los compuestos de la fórmula 17 se encuentran ya sea comercialmente disponibles o pueden prepararse por los métodos bien conocidos en el arte. Por ejemplo, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, histidina y lisina se encuentran comercialmente disponibles. Otros pueden prepararse por los métodos bien conocidos en el arte. Algunos de tales métodos se describen en las publicaciones de las solicitudes PCT Nos. WO 03/075836, WO 00/55144, WO 01/19816, WO 02/20485, WO 03/029200, la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 60/422.337, la patente de los Estados Unidos No. 6.353.017 B1, y 6.525.036 B1, 6.229.011 B1, 6.610.700.

35

La remoción del grupo de protección de carboxi a partir de un compuesto de la fórmula 18 en donde R^1 es un grupo de protección proporciona un compuesto de la fórmula 19. Las condiciones utilizadas para remover el grupo de protección de carboxi dependen de la naturaleza del grupo de protección de carboxi. Por ejemplo, si R^1 es alquilo, se remueve bajo condiciones de reacción de hidrólisis básica utilizando una base acuosa tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio acuosos, y similares en un solvente alcohólico tal como metanol, etanol y similares.

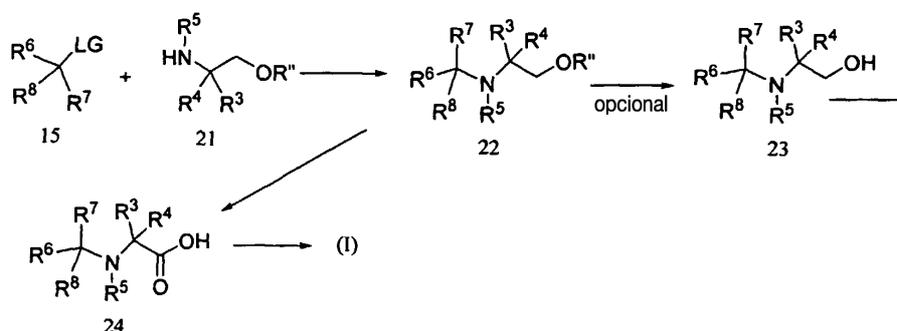
40

El compuesto 19 se convierte luego a un derivado de ácido activado 20 (X es un grupo saliente) y que después de la reacción con un compuesto de aminoacetnitrilo de la fórmula 5 proporciona un compuesto de la Fórmula (I). El derivado de ácido activado puede prepararse y luego reaccionar con el compuesto 5 en una forma gradual o el derivado de ácido puede generarse *in situ* en presencia del compuesto 5. Por ejemplo, si el ácido activado es haluro de ácido se prepara primero mediante reacción de 19 con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, oxalilo, cloruro y similares y luego reacciona con el compuesto 5. Alternativamente, el derivado de ácido activado se

5 genera *in situ* mediante reacción del compuesto 19 y 5 en presencia de un agente de acoplamiento adecuado por ejemplo, benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP®), O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio hexafluorofosfato (HBTU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio hexafluorofosfato (HATU), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), 1,3-diciclohexil-carbodiimida (DCC) y similares, opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBS) y en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y similares. Los solventes de reacción adecuados son solventes orgánicos inertes tales como solventes orgánicos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y similares), acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, solventes etéreos tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares. Alternativamente, el ácido activado puede reaccionar con $CR^1R^2(NH_2)CONH_2$ en donde R^1 y R^2 son como se describe en el Resumen de la invención, seguido por la conversión del grupo $-CONH_2$ en el grupo ciano por los métodos bien conocidos en el arte.

Alternativamente, el compuesto de la Fórmula (I) puede prepararse como se ilustra y describe en el Esquema 6 a continuación.

Esquema 6



15 La reacción de un compuesto de la fórmula 15 en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como trifluorometanosulfonato y similares, y R^6 , R^7 y R^8 son como se definen en el Resumen de la invención con un compuesto de la fórmula 21 en donde R^3 - R^8 son como se definen en el Resumen de la invención y R'' es un grupo de protección de hidroxilo adecuado tal como trialkilsililo, y similares, bajo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 4 arriba, proporciona un compuesto de la fórmula 22. Los grupos de protección de hidroxilo y las condiciones de reacción adecuados para ponerlos y retirarlos pueden encontrarse en Greene, T.W.; y Wuts, P.G.M.; Protecting Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc. 1999. Los compuestos de la fórmula 21 pueden prepararse a partir de los aminoácidos naturales y no naturales correspondientes por los métodos bien conocidos en el arte. Algunos de tales procedimientos se describen en la publicación de la solicitud PCT No. WO 03/075836.

25 El compuesto 22 en donde R'' es un grupo de protección de hidroxilo se convierte entonces en un compuesto correspondiente de la fórmula 23 en donde R'' es hidrógeno mediante la remoción del grupo de protección de hidroxilo. Las condiciones de reacción adecuadas para remover el grupo de protección de hidroxilo pueden encontrarse en Greene, T.W.; y Wuts, P.G.M.; Protecting Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc. 1999.

30 Los compuestos 22 en donde R'' es hidrógeno y 23 se convierten luego en un compuesto de la fórmula 24 utilizando un agente de oxidación adecuado tal como el reactivo de oxidación de Jones, H_5IO_6/CrO_3 y similares. El compuesto 24 se convierte luego en un compuesto de la Fórmula (I) como se describe más arriba.

Un compuesto de la Fórmula (I) puede convertirse en otros compuestos de la Fórmula (I). Por ejemplo:

35 Un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede prepararse mediante desalquilación/bencilación de un sustituyente alcoxi/benciloxi; estos contienen un grupo ácido, mediante la hidrólisis de un grupo éster; y estos contienen un grupo ciano mediante el desplazamiento de un átomo de bromo en los compuestos correspondientes de la Fórmula (I). Un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo halo tal como cloro puede convertirse en un compuesto correspondiente de la Fórmula (I) que contiene un metililo mediante tratamiento con tiometóxido de sodio. El grupo metililo puede oxidarse hasta metilsulfonilo utilizando un agente oxidante adecuado tal como OXONE®. Un compuesto de la Fórmula (I) que contiene un grupo ciano puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene carboxi mediante la hidrólisis del grupo ciano. El grupo carboxi, a su vez, puede convertirse en un grupo éster.

Un compuesto de la Fórmula (I) puede prepararse como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable por reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, puede prepararse una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) por reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicos u orgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) se exponen en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas salinas de los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse utilizando sales de los materiales de partida o compuestos intermediarios.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición básica o de sal de adición ácida correspondiente. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) en una forma de sal de adición ácida puede convertirse a la base libre correspondiente al tratarla con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la Fórmula (I) en una forma de sal de adición básica puede convertirse al ácido libre correspondiente al tratarla con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los N-óxidos de los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse por los métodos conocidos por aquellos ordinariamente capacitados en el arte. Por ejemplo, los N-óxidos pueden prepararse mediante tratamiento de una forma no oxidada del compuesto de la Fórmula (I) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzóico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) aproximadamente a 0°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

Los compuestos de la Fórmula (I) en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de los compuestos de la Fórmula (I) mediante tratamiento con un agente de reducción (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro, tribromuro de fosforoso, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a 0 - 80°C.

Los derivados de profármacos de los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse por los métodos conocidos por aquellos ordinariamente capacitados en el arte (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto no derivado de la Fórmula (I) con un agente de carbamilación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, para-nitrofenil carbonato, o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos de la Fórmula (I) pueden elaborarse por medios conocidos por aquellos ordinariamente capacitados en el arte. Una descripción detallada de las técnicas aplicables para la creación de grupos de protección y su remoción puede encontrarse en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3a edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse o formarse convencionalmente durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convencionalmente mediante recristalización a partir de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales mediante reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separando los diastereómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de los enantiómeros puede llevarse a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la Fórmula (I), se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente al tomar ventaja de estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía o, preferiblemente mediante técnicas de separación / resolución con base en las diferencias de solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera luego, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no conduzca a la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables para la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

50 Preparación de agentes biológicos

En la práctica de esta invención, se utilizan varios procesos para la generación o purificación de agentes biológicos. Los métodos para la preparación de los agentes biológicos son bien conocidos en el arte como se trata a continuación.

Los anticuerpos monoclonales se preparan utilizando técnicas estándar, bien conocidas en el arte, tales como mediante el método de Kohler y Milstein, Nature 1975, 256: 495 o una modificación del mismo, tal como lo describen Buck et al., 1982, In vitro 18: 377. Típicamente, se inmuniza un ratón o una rata con el derivado de PS de la MenB conjugado a un portador de proteína, con un refuerzo y se remueve el bazo (y opcionalmente varios nodos linfáticos grandes) y se lo disocia en células sencillas. Si se desea, se pueden cribar las células del bazo (después de la remoción de las células no específicamente adherentes) mediante la aplicación de una suspensión celular a una placa o pozo recubierto con un antígeno. Las células B, que expresan la inmunoglobulina enlazada a la membrana específica para el antígeno, se unirá a la placa y no debe ser enjuagada con el resto de la suspensión. Las células B resultantes, o todas las células de bazo disociadas, son inducidas luego para fusionarse con las células de mieloma para formar hibridomas. Las líneas de mieloma de murino representativas para uso en las hibridaciones incluyen aquellas disponibles a través de la American Type Culture Collection (ATCC).

Los anticuerpos quiméricos compuestos de secuencias de aminoácido humanas y no humanas pueden formarse a partir de las moléculas de anticuerpo monoclonal de ratón para reducir su inmunogenicidad en humanos (Winter et al., Nature 1991 349: 293; Lobuglio et al., Proc. Nat. Acad. Sci USA 1989 86: 4220; Shaw et al., J. Immunol 1987 138: 4534; y Brown et al., Cancer Res 1987 47: 3577; Riechmann et al., Nature 1988 332: 323; Verhoeyen et al., Science 1988 239: 1534; y Jones et al., Nature 1986 321: 522; la publicación EP No. 519.596, publicada en Dic. 23, 1992; y la publicación de patente del RU No. GB 2.276.169, publicada en Sep. 21, 1994).

Los fragmentos de moléculas de anticuerpo, por ejemplo, F(ab').sub.2, moléculas FV y sFv que son capaces de exhibir propiedades de enlazamiento inmunológicas de la molécula de anticuerpo monoclonal progenitora, pueden producirse utilizando técnicas conocidas. Inbar et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1972 69: 2659; Hochman et al., Biochem 1976 15: 2706; Ehrlich et al., Biochem 1980 19: 4091; Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988 85(16): 5879; y las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.091.513 y 5.132.405 y la patente de los Estados Unidos No. 4.946.778.

En una modalidad alternativa, puede utilizarse un sistema de despliegue en fago para expandir las poblaciones de la molécula del anticuerpo monoclonal *in vitro*. Saiki et al., Nature 1986 324: 163; Scharf et al., Science 1986 233: 1076; las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.683.195 y 4.683.202; Yang et al., J. Mol. Biol. 1995 254: 392; Barbas, III et al., Methods: Comp. Meth Enzymol 1995 8: 94; Barbas, III et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991 88: 7978.

Las secuencias de codificación para las porciones de cadena pesada y ligera de las moléculas Fab seleccionadas a partir de la biblioteca de despliegue en fago pueden aislarse o sintetizarse, y clonarse en cualquier vector o replicón adecuado para la expresión. Puede utilizarse cualquier sistema de expresión adecuado incluyendo, por ejemplo, sistemas bacterianos, de levadura, de insecto, de anfibio y de mamífero. Los sistemas de expresión en bacterias incluyen aquellos descritos en Chang et al., Nature 1978 275: 615, Goeddel et al., Nature 1979 281: 544, Goeddel et al., Nucleic Acids Res. 1980 8: 4057, la solicitud europea No. EP 36.776, la patente de los Estados Unidos No. 4.551.433, deBoer et al., Proc. Acad. Sci. USA 1983 80: 21 - 25 y Siebenlist et al., Cell 1980 20: 269.

Los sistemas de expresión en levadura incluyen aquellos descritos en Hinnen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1978 75: 1929, Ito et al., J. Bacteriol 1983 153: 163, Kurtz et al., Mol. Cell. Biol. 1986 6: 142, Kunze et al., J. Basic Microbiol 1985 25: 141, Gleeson et al., J. Gen. Microbiol 1986 132: 3459, Roggenkamp et al., Mol. Gen. Genet. 1986 202: 302, Das et al., J. Bacteriol 1984 158: 1165, De Louvencourt et al., J. Bacteriol 1983 154: 737, Van den Berg et al., Bio/Technology 1990 8: 135, Kunze et al., J. Basic Microbiol 1985 25: 141, Cregg et al., Mol. Cell. Biol. 1985 5: 3376, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.837.148 y 4.929.555, Beach et al., Nature 1981 300: 706, Davidow et al., Curr. Genet. 1985 10: 380, Gaillardin et al., Curr. Genet. 1985 10: 49, Ballance et al., Biochem Biophys. Res. Commun. 1983 112: 284 - 289, Tilburn et al., Gene 1983 26: 205 - 221, Yelton et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984 81: 1470 - 1474, Kelly et al., EMBO J. 1985 4: 475479; solicitud europea No. EP 244.234 y la publicación internacional No. WO 91/00357.

La expresión de los genes heterólogos en insectos puede lograrse como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.745.051, las solicitudes europeas Nos. EP 127.839 y EP 155.476, Vlak et al., J. Gen. Viral 1988 69: 765 - 776, Miller et al., Ann. Rev. Microbiol. 1988 42: 177, Carbonell et al., Gene 1988 73: 409, Maeda et al., Nature 1985 315: 592 - 594, Lebacqz-Verheyden et al., Mol. Cell. Biol. 1988 8: 3129, Smith et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985 82: 8404, Miyajima et al., Gene 1987 58: 273 y Martin et al., DNA 1988 7: 99. Numerosas cepas y variantes baculovirales y células huésped de insecto permisivas correspondientes de huéspedes se describen en Luckow et al., Bio/Technology 1988 6: 47 - 55, Miller et al., GENETIC ENGINEERING, Setlow, J.K. et al., eds., Vol. 8, Plenum Publishing 1986 páginas 277 - 279 y Maeda et al., Nature 1985 315: 592 - 594.

La expresión en mamíferos puede lograrse como se describe en Dijkema et al., EMBO J. 1985 4: 761, Gorman et al., Proa. Natl. Acad. Sci. USA, 1982 79: 6777, Boshart et al., Cell 1985 41: 521 y la patente de los Estados Unidos No. 4.399.216. Pueden facilitarse otras características de la expresión en mamíferos como se describe en Ham et al., Meth. Enz. 1979 58: 44, Barnes et al., Anal. Biochem., 1980 102: 255, las patentes de los Estados Unidos Nos.

4.767.704, 4.657.866, 4.927.762, 4.560.655 y la patente de los Estados Unidos reexpedida No. RE 30.985 y las publicaciones internacionales Nos. WO 90/103430, WO 87/00195.

La producción de vectores adenovirales recombinantes se describe en la patente de los Estados Unidos No. 6.485.958.

- 5 La toxina botulínica tipo A puede obtenerse mediante el establecimiento y crecimiento de cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y después cosechar y purificar la mezcla fermentada de acuerdo con procedimiento conocidos.

Pueden utilizarse cualquiera de los métodos de producción de proteína descritos anteriormente para proporcionar el agente biológico que se beneficiaría de la presente invención.

10 Farmacología y utilidad

- 15 Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de cisteína proteasas tales como la catepsina S, K, B y/o F y en particular la catepsina S y por lo tanto son útiles para tratar enfermedades en las cuales la actividad de la cisteína proteasa contribuye a la patología y/o la sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunes, incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes de aparición juvenil, soriasis, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto, trastornos alérgicos, incluyendo, pero sin limitarse a, asma, respuestas inmunes alogénicas, incluyendo, pero sin limitarse a, trasplante de órganos o injertos de tejido y endometriosis.

- 20 La catepsina S también está implicada en trastornos que involucran la elastólisis excesiva, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, enfisema), bronquiolitis, elastólisis excesiva de las vías respiratorias en asma y bronquitis, enfermedades neumónicas y cardiovasculares tales como ruptura de placa y ateroma. La catepsina S está implicada en la formación de fibrillas y por lo tanto los inhibidores de la catepsina S se utilizan en el tratamiento de amiloidosis sistémica.

- 25 Las actividades inhibitoras de la cisteína proteasa de los compuestos de la Fórmula (I) pueden determinarse por métodos conocidos por aquellos ordinariamente capacitados en el arte. Los ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad de la proteasa y la inhibición de la misma por los compuestos de prueba son conocidos. Típicamente, el ensayo mide la hidrólisis inducida por la proteasa de un sustrato con base en el péptido. Los detalles de los ensayos para medir la actividad inhibitora de la proteasa se exponen en los Ejemplos Biológicos 1-5, más adelante.

Administración y composiciones farmacéuticas

- 30 En general, los compuestos de la Fórmula (I) se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas a través de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en el arte, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar mucho dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y el estado de salud relativo del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Por ejemplo, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la Fórmula (I) pueden variar desde aproximadamente 10 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) por día hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) por día, típicamente desde aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ hasta aproximadamente 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente efectiva para un paciente humano de 80 kg puede variar desde aproximadamente 1 $\text{mg}/\text{día}$ hasta aproximadamente 8 $\text{g}/\text{día}$, típicamente desde aproximadamente 1 $\text{mg}/\text{día}$ hasta aproximadamente 800 $\text{mg}/\text{día}$. En general, una persona ordinariamente capacitada en la técnica, que actúa con base en su conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, será capaz de comprobar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) para tratar una enfermedad dada.

- 45 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden administrarse como composiciones farmacéuticas mediante una de las siguientes rutas: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). Las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada y comprenden en general, un compuesto de la Fórmula (I) en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son auxiliares de administración no tóxicos y no afectan adversamente el beneficio terapéutico del ingrediente activo. Tal excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso, que se encuentra generalmente disponible para alguien capacitado en el arte.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen, almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, glicerol monoestearato, cloruro de sodio, leche descremada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse a partir de agua, etanol, glicerol, propilén glicol y varios aceites, incluyendo aquellos de origen en el petróleo, origen animal, vegetal, sintético, o similares (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares). Los portadores líquidos preferidos, particularmente para las soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

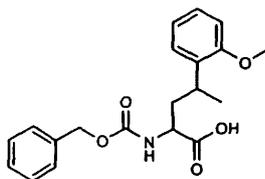
La cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de formulación, tamaño de una unidad de dosificación, clase de excipientes y otros factores conocidos por aquellos capacitados en el arte de las ciencias farmacéuticas. En general, una composición de un compuesto de la Fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad dada comprenderá desde 0,01% en peso hasta 10% en peso, preferentemente desde 0,3% en peso hasta 1% en peso del ingrediente activo siendo el resto excipiente o excipientes. Preferentemente, la composición farmacéutica se administra en una forma de dosificación unitaria única para tratamiento continuo o en una sola forma de forma de dosificación unitaria única a voluntad cuando se requiere específicamente el alivio de los síntomas. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la Fórmula (I) se describen en el Ejemplo I a continuación.

Ejemplos

La presente invención se ejemplifica además, mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la Fórmula (I) (Ejemplos) y compuestos intermediarios (Referencias) de acuerdo con la invención.

20 Referencia A

Síntesis del ácido 2(RS)-benciloxycarbonilamino-4(RS)-(2-metoxifenil)pentanoico



Al alcohol d,l-2-metoxi- α -metil-bencílico (0,5 g, 3,29 mmol) se le agregó HBr acuoso al 48% (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó rápidamente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (30 mL), se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró, y se evaporó al vacío. Se agregó el bromuro de d,l-2-metoxi- α -metil-bencilo sin purificar a una solución de hidruro de tributilestaño (0,67 mL, 2,49 mmol), metil éster de Z-deshidroalanina (0,25 g, 1,06 mmol), y 2,2'-azobisisobutironitrilo (15 mg, 0,09 mmol) en benceno (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Se removió el benceno al vacío y se disolvió el residuo en metanol (20 mL). Se agregó KOH 2 N (5 mL) y se agitó rápidamente la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el metanol al vacío y se diluyó el residuo con agua (20 mL). Se lavó la solución acuosa con éter para remover los subproductos de estaño. La capa acuosa se acidificó con HCl 6 N (acuoso) y se extrajo el producto con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y evaporaron al vacío para producir ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(2-metoxifenil)pentanoico (190 mg, 0,53 mmol) como una mezcla de diastereómeros en forma suficientemente pura para utilizarse sin purificación adicional. MS: M⁺ + H) 358. (M⁺ - H) 356.

Siguiendo el procedimiento antes descrito y utilizando los materiales de partida apropiados, se prepararon los siguientes aminoácidos:

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(2-metoxifenil)hexanoico;

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(4-fluorofenil)pentanoico;

40 ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(4-clorofenil)pentanoico;

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(4-metoxifenil)pentanoico;

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(2-trifluorometilfenil)pentanoico;

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(3-trifluorometilfenil)pentanoico;

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(naft-1-il)pentanoico;

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(2,6-dimetilfenil)pentanoico;

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(2,4-difluorofenil)pentanoico;

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(2,4-dimetilfenil)pentanoico;

5 ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(2,5-dimetilfenil)pentanoico; y

ácido 2-benciloxi-carbonilamino-4-(2,4-diclorofenil)pentanoico.

El grupo benciloxycarbonilo puede ser removido como se describe en el Ejemplo B a continuación, para producir el aminoácido libre correspondiente.

Referencia B

10 Síntesis del 2(S)-2,6-difluorofenilalanina



Etapa 1

15 Se disolvieron trimetil éster de N-(benciloxycarbonil)- α -fosfoglicina (Aldrich No. 37.635-3; 6,7 g, 20 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (Aldrich No. 13.900-9; 3,3 mL, 22 mmol) en cloruro de metileno (11 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se enfrió a $< -30^{\circ}\text{C}$. Se agregó una solución de 2,6-difluorobenzaldehído (1,9 mL, 20 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) a la mezcla de reacción gota a gota durante 20 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante otros 20 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió luego la mezcla de reacción en éter etílico (300 mL) y se lavo con HCl 1 N, salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . La evaporación en un evaporador rotatorio produjo metil éster de ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-(2,6-difluorofenil)acrílico sin purificar el cual se purificó mediante cromatografía en una columna líquida de presión media (MPLC) eluyendo con 20% de acetato de etilo / 80% de hexano para producir el producto puro (5 g, rendimiento del 72%, líquido).

Etapa 2

25 Se disolvió una mezcla de metil éster de ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-(2,6-difluorofenil)acrílico (14,4 mmol), y catalizador (+)-1,2-bis-[(2S,5S)2,5-dietilfosfolano]benceno (ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato (Strem. Chemical No. 45-0151; 104 mg, 0,14 mmol) en etanol (150 mL). Se efectuó la hidrogenación a 50 psi de H_2 a temperatura ambiente durante 2 días. Se removió luego el solvente mediante evaporación en evaporador rotatorio para producir metil éster del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2,6-difluorofenil)propiónico.

Etapa 3

30 Se disolvió metil éster del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2,6-difluorofenil)propiónico (5 g, 14,4 mmol) en metanol (60 mL) y se enfrió sobre hielo. Se agregó NaOH 1 N (22 mL, 22 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Se removió la mezcla de reacción del baño de enfriamiento y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se removió luego el solvente mediante evaporación en un evaporador rotatorio y se trató el residuo con agua (100 mL) y después con HCl 1 N para ajustar el pH a 4. Se extrajo el producto con acetato de etilo (300 mL, 200 mL). La evaporación del solvente y la cristalización del residuo a partir de cloruro de metileno / hexano, produjo ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2,6-difluorofenil)propiónico (4,6 g, 13,7 mmol, rendimiento del 94%).

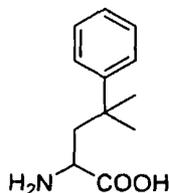
Etapa 4

40 Se hidrogenó ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-(2,6-difluorofenil)propiónico a 50 psi en etanol (25 mL) en presencia de 5% de paladio en carbón activado (600 mg) durante 24 horas. Se removió el catalizador mediante filtración a través de Celite® y se evaporó el solvente para producir un residuo que se cristalizó a partir de éter etílico

para producir 2(S)-2,6-difluorofenilalanina (2,2 g, 11 mmol, rendimiento del 80%). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7.28 (m, 1H), 7.0 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (m, 2H). MS: 202,2 (M + 1), 199,7 (M - 1).

Referencia C

Síntesis del ácido 2(RS)-amino-4-metil-4-fenilpentanoico



5

Etapa 1

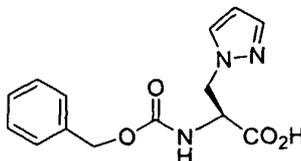
Se preparó 4-metil-4-fenil-1-penteno haciendo reaccionar 2-fenil-2-propanol con 3-(trimetilsilil)propeno mediante el método de Cella, J. Org. Chem. 1982, 47, 2125 - 2130.

Etapa 2

- 10 Se ozonizó 4-metil-4-fenil-1-penteno a -78°C en diclorometano seguido por inactivación con sulfuro de dimetilo para producir el producto sin purificar que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 3-metil-3-fenilbutanal el cual se convirtió luego en el compuesto del título procediendo como se describe en la publicación de la solicitud PCT No. WO 2004/052921, Referencia C, en la página 68 de la solicitud.

Referencia D

- 15 Síntesis del ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-pirazol-1-il-propiónico

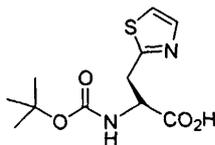


El compuesto del título se preparó tratando S-benciloxycarbonilserina-β-lactona con pirazol en acetonitrilo a 60°C durante 16 horas (véase, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105 - 7109).

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, pero sustituyendo el pirazol con 1,2,4-triazol y 1,2,3-triazol, se proporcionó ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-[1,2,4]-triazol-1-il-propiónico y ácido 2(S)-benciloxycarbonilamino-3-[1,2,3]-triazol-1-il-propiónico, respectivamente.

Referencia E

Síntesis del ácido 2(S)-(ter-butoxicarbonil)amino-3-tiazol-2-il-propiónico

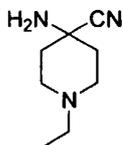


- 25 Al metil éster del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-3-tiazol-2-il-propiónico (500 mg, 1,75 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (6 mL) y NaHCO₃ acuoso 0,2 M (12 mL) se le añadió Alcalasa (2,4 L, 0,08 mL), y se agitó vigorosamente la solución a temperatura ambiente durante aproximadamente 2,5 horas. Se evaporó luego a mezcla de reacción a 30°C para remover el acetonitrilo y se lavó el residuo acuoso con éter. Se acidificó la fase acuosa con HCl 6 N hasta un pH de 3 y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se secaron luego las capas orgánicas combinadas y se evaporaron para producir ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiazol-2-il-propiónico (204 mg).

30

Referencia F

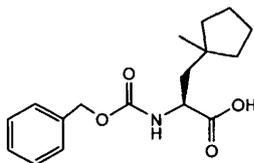
Síntesis de al 4-amino-4-ciano-1-etilpiperidina



- 5 Se agitó una mezcla de 1-etil-4-piperidona (13,2 mL, 100 mol), cloruro de amonio (21,4 g, 400 mmol), cianuro de sodio (19,6 g, 400 mmol) y agua (550 mL) a temperatura ambiente durante 48 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 10,1 y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación en un evaporador rotatorio del solvente produjo una mezcla de 4-amino-4-ciano-1-etilpiperidina y 4-hidroxi-4-ciano-1-etilpiperidina (7,67 g). Se trató esta mezcla de productos con amoniaco 7 M en metanol (20 mL) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se removieron el metanol y el exceso de amoniaco al vacío y se enfrió el residuo para producir 4-amino-4-ciano-1-etilpiperidina como un sólido cristalino (7,762 g).

Referencia G

Síntesis del ácido 2(S)-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilciclopentil)-propiónico



15 Etapa 1

Se agregó 1-metilciclopentanol (20 g, 0,2 mol) a ácido bromhídrico (40 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se extrajo la solución con hexano y se lavó el hexano con salmuera y se secó con sulfato de magnesio. Después de la concentración de la capa orgánica, se obtuvieron 20,5 g de bromuro de 1-metilciclopentilo.

Etapa 2

- 20 Se agregó a reflujo hidruro de tributilestaño (37,8 g, 130 mmol) a un matraz de 500 mL cargado con benceno (200 mL), se agregó Z-deshidro-Ala metil éster (15 g, 64 mmol), bromuro de 1-metilciclopentilo (20,5 g) y AIBN (1,9 g). Después de 2 horas, se removió el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para producir metil éster del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilciclopentil)propiónico (7,9 g).

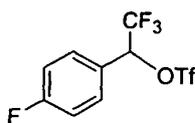
Etapa 3

- 25 Se disolvió el metil éster del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilciclopentil)propiónico (7,6 g, 23,8 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (82 mL) y NaHCO₃ acuoso 0,2 M (158 mL) y se agregaron 2,4 L de Alcalasa (1,1 mL) y se agitó la mezcla de reacción vigorosamente durante 8 horas. Se evaporó luego la mezcla de reacción a 30°C para remover el acetonitrilo, y se lavó el residuo acuoso con éter. Se concentró la capa etérea para producir metil éster del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilciclopentil)propiónico (1,9 g). Se filtró la fase acuosa con Celite®, se ajustó el pH a 3 con HCl 6 N, y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se secó la capa de acetato de etilo y se evaporó para producir el ácido 2(S)-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilciclopentil)propiónico (1,4 g).

Referencia H

Síntesis del ácido trifluorometanosulfónico de 2,2,2- trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil éster

Etapa 1



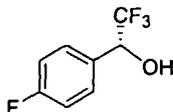
- 5 A una solución agitada de 2,2,2,4'-tetrafluoroacetofenona (10 g, 52,1 mmol) en metanol (50 mL) se le agregó NaBH_4 (0,98 g, 26,5 mmol) a 0°C. Después de agitar a 25°C durante 2 horas, se inactivó la mezcla de reacción agregando HCl 1 N (100 mL) y después se extrajo con éter etílico. Se lavó el extracto en éter con salmuera, se secó con MgSO_4 , y se concentró para producir 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanol (11,32 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

- 10 Se lavó dos veces el NaH (640 mg, 16 mmol, 60% en aceite mineral) con hexano (20 mL) y después se lo suspendió en éter dietílico seco (20 mL). Se añadió una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanol (1,94 g, 10 mmol) en éter dietílico (10 mL) a 0°C. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se agregó una solución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (1,68 g, 10 mmol) en éter dietílico (10 mL). Después de 2 horas, se inactivó la mezcla de reacción agregando una solución de NaHCO_3 y se extrajo el producto con éter dietílico. Se lavaron los extractos con salmuera y se secaron, y se removió el solvente para producir ácido trifluorometanosulfónico de 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil éster (3,3 g).
- 15 Procediendo como se describe en el Ejemplo H anterior, se preparó ácido trifluorometanosulfónico de 2,2,2-trifluoro-1-feniletil éster.

Referencia I

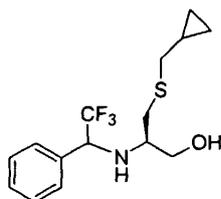
Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1(R)-(4-fluorofenil)etanol



- 20 A una solución en tolueno (25 mL) / diclorometano (25 mL) a -78°C de 2,2,2,4'-tetrafluoroacetofenona (2,5 g, 13,01 mmol) y catalizador S-CBS 1 M (1,3 mL, 1,3 mmol) se le agregó catecolborano recién destilado (1,66 mL, 15,62 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante 16 horas después de lo cual se agregó HCl 4 N (5 mL en dioxano) y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para proporcionar un sólido. Se suspendió el sólido en hexanos y se filtró. Se concentró el filtrado de hexanos que contenía el producto deseado y se sometió el residuo a cromatografía instantánea (10 hexanos: 1 acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,2 g, rendimiento del 87%). Se determinó que la relación de enantiómeros era de 95:5 mediante HPLC quiral (columna Chiracel OD, 95 hexanos: 5 fase móvil de isopropanol. Tiempo de retención del producto principal 6,757 minutos.
- 25
- 30 Tiempo de retención del isómero menor 8,274 minutos).

Referencia J

Síntesis del 2(R)-3-ciclopropilmetilsulfanil-2-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-fenil-etilamino)propan-1-ol



Etapa 1

- 35 Se trató una solución enfriada en un baño de agua con hielo de L-cisteína en hidróxido de sodio 1 N (740 mL) y dioxano (740 mL) con bromometilciclopropano (50 g, 370 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se removió el dioxano a presión reducida y se ajustó la solución acuosa resultante a pH 6 con HCl 6 N y se colocó en un refrigerador durante 20 horas. Se recolectó el producto

mediante filtración al vacío, se lavó con hexanos y se liofilizó para producir ácido 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropiónico (57,28 g) como un sólido de color blanco.

Etapa 2

- 5 A una solución enfriada en agua helada de hidruro de aluminio y litio (200 mL de 1,0 M) se le agregó ácido 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropiónico sólido. La adición se hizo pasando porciones a través de un embudo para controlar la evolución de gas hidrógeno. Se removió el baño de hielo y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Se removió la mezcla de reacción del calor y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se agregó éter dietílico (110 mL) seguido por la adición gota a gota de agua (5 mL), hidróxido de sodio acuoso al 15% (5 mL), y agua (15 mL). Después de agitar en el baño de agua con hielo durante 1,5 horas, se filtró la mezcla de reacción.
- 10 Se secó el filtrado sobre sulfato de sodio anhidrido, y se concentró para producir 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropan-1-ol (14,9 g).

Etapa 3

- 15 A una solución agitada de 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropan-1-ol (80,5 mg, 0,5 mmol) en THF anhidrido (3 mL), se le agregaron tamices moleculares activados de 4Å (250 mg) y N-metilmorfolina (51 mg, 0,5 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó ácido trifluorometanosulfónico de 2,2,2-trifluoro-1-feniletíl éster (190,5 mg, 0,5 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en columna para producir la mezcla deseada de diastereómeros de 2(R)-3-ciclopropilmetil-sulfanil-2-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletilamino)-propan-1-ol. LC-MS: 318,3 (M - 1), 320,8 (M + 1).

20 Referencia K

Síntesis del clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo



Etapa 1

- 25 Una mezcla de benzofenona imina (25 g, 0,138 mol, Aldrich) y clorhidrato de aminoacetonitrilo (25 g, 0,270 mol, Lancaster) en diclorometano (1000 mL) se agitó en un matraz Erlenmeyer de 2 L bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 días. Se filtró la mezcla de reacción para remover el cloruro de amonio precipitado y se evaporó el filtrado hasta sequedad al vacío. El residuo resultante se disolvió en éter (400 mL), se lavó con agua (200 mL) y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se evaporó la solución para producir (benzhidrilidenamino)-acetonitrilo (47,89 g).

30 Etapa 2

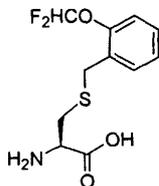
- 35 Se enfrió una solución de hidróxido de sodio (91 g, 2,275 mol) en agua (91 mL) en un matraz de 2 L, sobre hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y después se la trató con cloruro de bencil trietil amonio (2,0 g, 0,0088 mol, Aldrich) y (benzhidrilidenamino)acetonitrilo (47,89 g) en tolueno (100 mL). Se agregó después 1,2-dibromoetano (23 mL, 122,4 mmol, Aldrich) gota a gota durante 25 minutos a la mezcla de reacción con agitación mecánica y enfriamiento para mantener la temperatura interna cercana a +10°C. Se agitó luego la mezcla de reacción vigorosamente durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se la vertió en agua helada y se extrajo con tolueno. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y después se trataron con MgSO₄ y Norita. Después de filtración, se removió el tolueno mediante evaporación en un evaporador rotatorio para producir un aceite (67 g). El residuo se disolvió en hexano en ebullición (400 mL), se lo trató con Norita y se lo filtró en caliente y se lo dejó enfriar. Se separó un aceite oscuro que se retiró mediante una pipeta (~2 mL). La rascadura indujo la cristalización en la solución restante que se enfrió sobre hielo durante 2 horas. Se recolectaron cristales de color amarillo claro mediante filtración y se lavaron con hexano frío para producir 1-(benzhidrilidenamino)ciclopropanocarbonitrilo (30,56 g).
- 40

Etapa 3

- 45 Se agitó una mezcla de 1-(benzhidrilidenamino)ciclopropanocarbonitrilo (30,56 g, 0,124 mol) en HCl concentrado (12 mL) en agua (100 mL) y en éter (100 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. Se descartó la capa de éter y se lavó la capa acuosa con éter. Se secó luego por congelación la capa acuosa para producir el compuesto del título como un polvo de color canela (13,51 g).

Referencia L

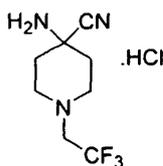
Síntesis del ácido 2(R)-amino-3-[2-(difluorometoxi)fenilmetanosulfanil]propiónico



- 5 Se enfrió una solución de L-cisteína (5,1 g, 42,2 mmol) en NaOH 2 N (42,2 mL) en un baño de agua con hielo. Se agregó 1-bromometil-2-difluorometoxibenceno puro (10 g, 42,2 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción y calentar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño con hielo y se ajustó el pH en 6 utilizando HCl 3 N, después HCl 1 N cuando el precipitado blanco que se formó se volvió demasiado espeso para permitir la agitación. Se recolectaron los precipitados mediante filtración al vacío, se lavaron con hexanos y se secaron mediante liofilización para producir el compuesto del título (11,14 g) como un sólido de color blanco.

10 Referencia M

Síntesis del clorhidrato de 4-amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonitrilo



Etapa 1

- 15 En una solución de 1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano (14,3 g, 100 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL), se agregó Et₃N (15,2 g, 150 mmol), DMAP (30 mg) y anhídrido de ácido trifluoroacético (25,2 g, 150 mmol) a 0°C, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con MgSO₄. La remoción del solvente produjo 1-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2,2,2-trifluoroetanona (35 g). Se utilizó el producto sin purificar en la siguiente reacción.

Etapa 2

- 20 En la solución de 1-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2,2,2-trifluoroetanona (20 g, 83,7 mmol) en THF, se agregó un complejo de borano-metil sulfuro (83,7 mL, solución 2 M en THF) a 0°C. Después de someter a reflujo la mezcla de reacción durante 12 horas, se enfrió la reacción y se inactivó con MeOH. Después de la remoción del THF, se extrajo el residuo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para producir 8-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano (19 g).

25 Etapa 3

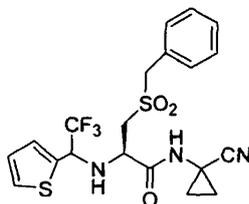
Se agregó 8-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano (3,7 g, 16 mmol) a una solución de HCl al 5% (45 mL) y acetona (8 mL). Después de someter a reflujo durante 12 horas, se removió el solvente para producir el clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ona sin purificar que se utilizó en la siguiente reacción.

Etapa 4

- 30 Se preparó una solución de cloruro de amonio (3,2 g, 60 mmol) y cianuro de potasio (2,94 g, 60 mmol) en agua (25 mL) y se agregó clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-ona (3,5 g, 15 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 días. Se llevó la solución luego hasta pH 11 con carbonato de sodio y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Después de secar sobre Na₂SO₄, se removió el solvente para producir una mezcla de 4-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonitrilo y 4-amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-carbonitrilo. Se trató luego esta mezcla con solución amoniaca 7 N en MeOH durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la remoción del solvente, se disolvió el residuo en éter etílico y se lo trató con una solución de HCl 4 N en dioxano. Se filtraron los sólidos y se secaron al vacío para producir clorhidrato de 4-amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonitrilo (2,5 g).

Ejemplo 1

Síntesis del N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il- etilamino)propionamida

**Etapa 1**

- 5 A una solución agitada fría (0°C) de ácido 2(R)-amino-3-fenilmetanosulfanilpropiónico (comercialmente disponible) (4,01 g, 19,0 mmol) en metanol (100 mL) se le introdujo HCl gaseoso durante 15 minutos y se selló la mezcla de reacción y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó luego el solvente al vacío para producir clorhidrato de metil-2(R)-amino-3-fenilmetano-sulfanilpropionato con un rendimiento cuantitativo (4,98 g).

10 Etapa 2

- 15 Se agitó una mezcla de sal clorhidrato de metil-2(R)-amino-3-fenilmetano-sulfanilpropionato (4,95 g, 18,9 mmol) y trifluoroacetaldehído metil hemiacetal (3,12 g, 24,0 mmol) que contenía ácido p-toluenosulfónico (0,19 g) en benceno (60 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio al 100%, y después con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se removió el solvente a presión reducida para producir metil-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-hidroxietilamino)-propionato como una mezcla de diastereómeros en una proporción aproximadamente de 3:2. Este material sin purificar se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3

- 20 A una mezcla agitada fría (0°C) de metil-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-hidroxietilamino)propionato (524 mg, 1,65 mmol) y tiofeno (415 mg, 4,95 mmol) en diclorometano (3 mL) se le agregó BF₃.Et₂O (0,25 mL, 1,98 mmol) gota a gota a través de una microjeringa y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de aproximadamente 0,2 mL de metanol. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos, se diluyó con diclorometano y se dividió con agua. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se concentraron a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexanos en una proporción de 1:6) para producir metil-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionato (200 mg) como una mezcla de diastereómeros en una proporción de 3:2.

Etapa 4

- 30 A una solución agitada del metil-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionato (200 mg, 0,514 mmol) en metanol (3 mL) a temperatura ambiente, se le agregó una solución acuosa de KOH 1 N (0,77 mL). Después de agitarse durante la noche, se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con agua (5 mL), se acidificó con HCl 1 N (pH aproximadamente 3), y se extrajo luego con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, y se concentró para producir el ácido 3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propiónico (191 mg) que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 5

- 40 A una solución de ácido 3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propiónico (190 mg, 0,52 mmol), sal clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (92 mg, 0,78 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente, se le agregó HATU (237 mg, 0,624 mmol), seguido por diisopropiletilamina (0,45 mL, 2,6 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y después se dividió entre acetato de etilo y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se concentraron a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluido con EtOAc/hexanos en proporción 1:2) para producir 3-fenilmetanosulfanil-N-(1-cianociclopropil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida (164 mg) como una mezcla de diastereómeros en una proporción de 3:2.

RMN ¹H para un isómero principal (400 MHz, CDCl₃): δ 7.8 - 6.95 (9H, m), 4.39 (1H, q), 3.78 (2H, s), 3.35 (1H, s), 2.82 (2H, m), 1.65 - 1.01 (4H, m). MS: 440,1 (M + 1).

Etapa 6

5 Se añadió una solución de OXONE® (290 mg, 0,47 mmol) en agua (1,5 mL) a una solución de 3-fenilmetanosulfanil-N-(1-cianociclopropil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida (159 mg, 0,362 mmol) en metanol (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y después se removió el solvente a presión reducida. El residuo obtenido se dividió entre acetato de etilo y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto sin purificar pasándolo a través de una almohadilla pequeña de Celite® para producir el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros en una proporción de 3:2.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (1H, s), 7.40 - 7.25 (6H, m), 7.00 (1H, d), 6.89 (1H, t), 4.58 (1H, q), 4.48 - 4.19 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.30 (1H, dd), 3.09 (1H, dd), 1.45 - 0.79 (4B, m). MS: 472,5 (M + 1).

Procediendo como se describió anteriormente se prepararon los siguientes compuestos:

15 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-furan-2-il-etilamino)propionamida como una mezcla de diastereómeros en un relación 3:2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.39 (5H, m), 6.60 - 6.40 (2H, m), 4.58 (2H, m), 4.45 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.80 - 3.05 (3H, m), 3.09 (1H, dd), 1.45 - 0.79 (4H, m). MS: 456,0 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonilo-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(1-metil-1aH-pirrol-2-il)etilamino]propionamida.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 - 7.35 (6H, m), 6.56 (1H, m), 6.06 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.22 (1H, q), 3.73 (1H, dd), 3.33 (1H, dd), 3.04 (1H, dd), 1.55 - 1.00 (4H, m). MS: 469,2 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonilo-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-hidroxi-fenil)etilamino]propionamida.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.60 (1H, s), 9.02 (1H, s), 7.40 (5H, m), 7.18 (2H, m), 6.73 (2H, m), 4.70 (1H, d), 4.50 (1H, d), 4.21 (m, 1H), 3.69 (1H, m), 3.45 - 3.09 (3H, m), 1.40 - 0.60 (4H, m). MS: 482,1 (M + 1).

25 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonilo-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(1H-indol-3-il)etilamino]propionamida como una mezcla de diastereómeros en una relación 5:4.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H), 7.60 - 7.0 (10H, m), 4.58 (1H, m), 4.38 - 4.05 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.80 - 2.95 (4H, m), 1.40 - 0.69 (4H, m). MS: 505,4 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-1-fenilsulfonilpirrol-2-iletilamino)propionamida (usando 1-fenilsulfonilpirrol comercialmente disponible). MS: 559,3 (M + 1).

30 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonilo)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-1-fenilsulfonilpirrol-2-iletilamino)propionamida. MS: 661,6 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-1-metilpirrol-2-iletilamino)propionamida. MS: 432,9 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida.

35 MS: 436,2 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonilo)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletilamino)propionamida. MS: 538,2 (M + 1)

N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-fluoro-4-hidroxifeniletilamino)propionamida. MS: 428,1 (M + 1).

40 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-cloro-4-hidroxifeniletilamino)propionamida. MS: 516,3 (M + 1).

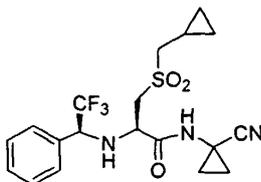
N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-hidroxi-feniletilamino)propionamida. MS: 410,2

- (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-2-hidroxi-feniletilamino)propionamida. MS: 410,2 (M + 1).
- 5 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida. MS: 400,2 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-metiletilamino)propionamida. MS: 404,1 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-hidroxi-feniletilamino)propionamida. MS: 450,2 (M + 1).
- 10 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-(RS)-furan-2-iletilamino)propionamida. MS: 424,0 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-indol-3-il-etilamino)propionamida. MS: 473,4 (M + 1).
- 15 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-ilet-il-amino)propionamida. MS: 440,1 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletilamino)propionamida. MS: 472,5 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-tiofen-2-iletilamino)propionamida. MS: 422,4 (M + 23).
- 20 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-hidroxi-feniletilamino)propionamida. MS: 410,2 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-3-cloro-4-hidroxifeniletilamino)propionamida. MS: 484,2 (M + 1).
- 25 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-cloro-4-hidroxi-feniletilamino)propionamida. MS: 484,2 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-3-cloro-4-hidroxifeniletilamino)propionamida. MS: 516,3 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfanilo)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletilamino)propionamida. MS: 506,3 (M + 1).
- 30 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfanilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida. MS: 404,1 (M + 1).
- N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonilo-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-1-oxo-1-metilpirrol-2-iletilamino)propionamida. MS: 449,2 (M + 1).
- 35 Procediendo como se describió anteriormente pero sustituyendo trifluoroacetaldehído metil hemiacetal con difluoroacetaldehído etil acetal y ácido 2(R)-amino-3-fenilmetanosulfanilpropiónico con 2(S)-benciloxicarbonilamino-3-(1-metilciclopentil)propiónico proporcionó N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2-difluoro-1(R)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,80 (1H, s), 7,56 (1H, dd), 7,08 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,07 (1H, dt), 4,15 (1H, m), 3,23 (1H, m), 1,50 (12H, m), 0,95 (2H, m), 0,94 (3H, s).
- 40 Procediendo como se describió anteriormente pero sustituyendo trifluoroacetaldehído metil hemiacetal con difluoroacetaldehído etil acetal proporcionó N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanilo-2(R)-(2,2-difluoro-1(RS)-tiofen-2-iletilamino)propionamida. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,92 - 8,88 (1H, s), 7,61 - 7,55 (1H, d), 7,30 (5H, m), 7,10 (2H, m), 6,11 (1H, dt), 4,35 - 4,20 (1H, m), 3,30 - 3,20 (1H, m), 2,88 - 2,81 (1H, m), 2,64 (1H, m), 2,58 (2H, m), 1,52 - 1,45 (2H, m), 1,16 (1H, m), 1,00 (1H, m). LC / MS: M + 1: 422,2.

Se oxidó N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2-difluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida como se describió anteriormente y N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2-difluoro-1(R)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida. RMN ¹H: δ 9.01 - 9.04 (1H, s), 7,62 - 7,56 (1H, dd), 7,40 (5H, m), 7,14 (1H, m), 7.09 - 7.05 (1H, m), 6,18 (1H, dt), 4,73 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,40 - 4,25 (1H, m), 3,40 - 3,25 (1H, m) , 3,40 (3H, m), 3,20 (1H, m) 1,50 (2H, m), 1,10 (2H, m). LC / MS, M + 1: 454,1.

Ejemplo 2

Síntesis del N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida



Etapas 1

10 Se trató una solución enfriada en un baño de agua con hielo de L-cisteína en hidróxido de sodio 1 N (740 mL) y dioxano (740 mL) con bromometilciclopropano (50 g, 370 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se removió el dioxano a presión reducida y se ajustó la solución acuosa resultante hasta un pH 6 con HCl 6 N y se colocó en un refrigerador durante 20 horas. Se recolectó el producto mediante filtración al vacío, se lavó con hexanos y se liofilizó para producir ácido 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropiónico (57,28 g) como un sólido de color blanco.

Etapas 2

20 A una solución enfriada en agua helada de hidruro de aluminio y litio (200 mL de 1,0 M) se le agregó ácido 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropiónico sólido. La adición se efectuó pasando porciones a través de un embudo para controlar la evolución de gas hidrógeno. Se removió el baño helado, y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Se retiró la mezcla de reacción del calor y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se agregó éter dietílico (110 mL), seguido por la adición gota a gota de agua (5 mL), hidróxido de sodio acuoso al 15% (5 mL), y agua (15 mL). Después de agitar en el baño de agua con hielo durante 1,5 horas, se filtró la mezcla de reacción. Se secó el filtrado sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró para producir 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropan-1-ol (14,9 g).

Etapas 3

30 Se agitó una solución de 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropan-1-ol (14,9 g, 93 mmol), ter-butildimetilclorosilano (15,4 g, 102 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (182 mg, 1,49 mmol) y trietilamina (20,7 mL, 149 mmol) en diclorometano (190 mL) a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se agregó cloruro de amonio saturado (300 mL) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentraron para producir 1-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2(R)-ciclopropilmetilsulfanilmetiletilamina (24,06 g).

Etapas 4

35 Se calentó una mezcla de 1-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2(R)-ciclopropilmetilsulfanilmetiletilamina (24,06 g, 87,5 mmol), trifluoroacetaldehído metil hemiacetal (11,4 g, 87,5 mmol) y tolueno (90 mL) a reflujo con una trampa de agua Dean Stark durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos:acetato de etilo en proporción 9:1 para producir [1-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2(R)-ciclopropilmetilsulfanilmetiletil]-(2,2,2-trifluoro-etilideno)amina (22,5 g) como un aceite color canela pálido.

Etapas 5

40 A una solución de fenilitio (6 mL de solución 1,8 M en di-n-butyl éter, 10,8 mmol) y tetrahidrofurano anhídrido (19,5 mL) enfriada en un baño de acetona en hielo seco, se le agregó gota a gota 1-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2(R)-ciclopropilmetilsulfanilmetiletil]-(2,2,2-trifluoro-etilideno)amina (3,55 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano anhídrido (4,9 mL). Se transfirió luego la mezcla de reacción a un baño de acetonitrilo en hielo seco con agitación durante 2,5 horas. Se mantuvo en un congelador durante 12 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo y cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrido, se

concentró para producir [1-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-2(R)-ciclopropilmetil-sulfaniletil]-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil)-amina y [1-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-2(R)-ciclopropilmetil-sulfaniletil]-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletil)-amina (5,65 g) como una mezcla aproximadamente en proporción 2:1 que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6

- 5 A una solución de tetrahidrofurano anhídrido enfriada en un baño de agua con hielo (25 mL) de [1-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-2(R)-ciclopropilmetil-sulfaniletil]-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil)-amina y [1-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-2(R)-ciclopropilmetil-sulfaniletil]-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletil)-amina se le agregó gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (10 mL de 1,0 M) en tetrahidrofurano. Se colocó la mezcla de reacción en un congelador a 4°C durante 16 horas y después se la vertió en cloruro de amonio saturado frío y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentró hasta un producto líquido que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice utilizando como eluyente hexanos:acetato de etilo en proporción 4:1 para producir una mezcla de 3-ciclopropil-metilsulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propan-1-ol y 3-ciclopropilmetilsulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletilamino)propan-1-ol (1,91 g) como un aceite de color amarillo claro.

15 Etapa 7

- A una solución enfriada en un baño de agua con hielo de 3-ciclopropil-metilsulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propan-1-ol y 3-ciclopropilmetilsulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletilamino)propan-1-ol (1,75 g, 5,5 mmol) en acetonitrilo anhídrido (26 mL) se le agregó H₅IO₆/CrO₃ (26,3 mL de 0,41 M) en acetonitrilo [Nota: se agitaron H₅IO₆ (11,4 g, 50 mmol), CrO₃ (23 mg) y acetonitrilo anhídrido (114 mg) a temperatura ambiente durante 3 horas antes de usarse]. Se removió el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. Se agregó una solución oxidante adicional (5 mL) y se agitó la mezcla de reacción 0,5 horas adicionales. Se agregó KH₂PO₄ acuoso saturado (50 mL) y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua:salmuera en proporción 1:1, después NaHSO₃ diluido 1:1, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentraron. Se disolvió el producto sin purificar en bicarbonato de sodio acuoso lavado con éter dietílico. Esta capa de éter dietílico contenía algo de alcohol no reaccionado del material de partida. Se ajustó el pH de la capa acuosa en 4,3 con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido, se concentraron para producir una mezcla de ácido 3-ciclopropil-metanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propiónico y ácido 3-ciclopropil-metanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletilamino)propiónico (150 mg).

30 Etapa 8

- Se agitó una solución de ácido 3-ciclopropil-metanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propiónico y ácido 3-ciclopropil-metanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletilamino)propiónico (140 mg, 0,38 mmol), clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (45 mg, 0,38 mmol) HATU (173 mg, 0,46 mmol) y N-metilmorfolina (100 mL, 0,91 mmol) en DMF anhídrido (0,75 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo de nuevo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas de acetato de etilo combinadas con salmuera, se sacaron sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentraron. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando hexanos:acetato de etilo en proporción 1:1 para producir una fracción que se purificó adicionalmente mediante cristalización a partir de éter dietílico y hexanos para producir N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropil-metanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida (6,77 mg).

CDCl₃ 400 MHz δ 7.59 (1H, br s), 7.44 (3H, m), 7.39 (2H, m), 4.38 (1H, q, J = 6.8 Hz), 3.68 (1H, m), 3.64 (1H, dd, J = 14.0 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 14.4 Hz, 4.0 Hz), 3.03 (2G, d, J = 7.2 Hz), 1.57 (2H, m), 1.21 (3H, m), 0.79 (2H, m), 0.49 (2H, m).

- 45 Procediendo como se describió anteriormente, pero utilizando 2(R)-amino-3-bencilsulfanilpropan-1-ol comercialmente disponible, se preparó N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida. MS: 466,2 (M + 1); 488,1 (M + 23); 464,1 (M - 1).

- Procediendo como se describió anteriormente pero sustituyendo el clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo con sal clorhidrato de 4-amino-4-ciano-1-etilpiperidina y el 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropan-1-ol con 2(R)-amino-3-bencilsulfanilpropan-1-ol se produjo N-(4-ciano-1-etilpiperidin-4-il)-3-ciclopropilfenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida.

Procediendo como se describió en el Ejemplo 2 anterior, pero sustituyendo 1-aminociclopropano-carbonitrilo con 1-aminotetrahidropirano-4-il-carbonitrilo (preparado como se describe en J. Med. Chem. 1978, 1070 o en la publicación de la solicitud PCT No. WO 01/19816 como se describe en la página 141, Ejemplo 2, sustituyendo tetrahidropirano-4-ona con tetrahidropirano-4-ona), y 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropan-1-ol con 2(R)-

amino-3-bencilulfanilpropan-1-ol, se produjo N-(4-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)-propionamida que al oxidarse como se menciona en el Ejemplo 3 más abajo, produjo N-(4-ciano-1-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)-propionamida. MS: 526,3 (M + 1); 548,1 (M + 23); 524,2 (M - 1).

5 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-bromofeniletilamino)propionamida. MS: 508 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. MS: 484,0 (M + 1)

10 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-tiofen-3-iletilamino)propionamida. MS: 435,9 (M + 1)

N-(1-cianotetrahidropiran-4-il)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. MS: 492,0 (M + 1)

N-(1-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. MS: 502,2 (M + 1)

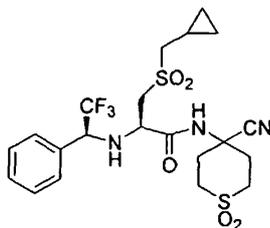
15 N-(1-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. MS: 562,1 (M + 1)

N-(1-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-fenoxifeniletilamino)propionamida. MS: 476,1 (M + 1)

20 N-(1-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil etilamino)propionamida. MS: 494,2 (M + 1)

Ejemplo 3

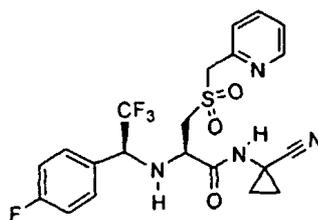
Síntesis de N-(4-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida



25 Se trató una solución de N-(4-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-ciclopropilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida (0,131 mmol) en metanol (3 mL) con una solución de OXONE® (245 mg) en agua (3 mL) y se agitó durante 30 horas a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con éter dietílico y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y se concentró. Se purificó el producto sin purificar mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50% en hexano hasta un gradiente de acetato de etilo al 100% como eluyente para producir el compuesto del título (9 mg) después de trituración con éter dietílico. M + 1 = 558,4; M + 23 = 580,7; M - 1 = 556,4.

Ejemplo 4

Síntesis de N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-il-metanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida



Etapa 1

5 A una solución de (Boc-Cys-OH)₂ (20 g, 45,4 mmol) y P(CH₂CH₂COOH)₃.HCl (15,61 g, 54,47 mmol) en DMF (162 mL), se le agregó KOH 5 N (109 mL) lentamente durante 20 minutos. Después de agitar durante la noche, se agregó clorhidrato de 2-picolilcloruro (22,34 g, 136,2 mmol) en una porción y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se ajustó el pH de la solución en 3 con HCl 10 N y se extrajo el producto con cloruro de metileno. Se lavó el extracto orgánico combinado con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el ácido 2(R)-N-ter-butoxicarbonilamino-3-(piridin-2-il-metilsulfanil)propiónico que se cristalizó a partir de una mezcla de cloruro de metileno y hexano para producir el producto sin purificar (13,70 g) como un sólido de color blanco.

Etapa 2

15 Se disolvió el ácido 2(R)-N-ter-butoxicarbonilamino-3-(piridin-2-il-metilsulfanil)propiónico (3,12 g, 10 mmol) en una mezcla de metanol (10 mL) y benceno (10 mL). Se agregó lentamente trimetilsilil-diazometano (10 mL, solución 2,0 M en hexano, 20 mM). Después de 1 hora, se removió el solvente para producir metil 2(R)-N-ter-butoxicarbonilamino-3-(piridin-2-il-metilsulfanil)propionato como un aceite de color amarillo.

Etapa 3

20 Se disolvió metil 2(R)-N-ter-butoxicarbonilamino-3-(piridin-2-il-metilsulfanil)propionato en dioxano y se agregaron 3 equivalentes de HCl 4 M en dioxano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se removió el solvente a presión reducida para producir clorhidrato de metil 2(R)-amino-3-(piridin-2-il-metilsulfanil)propionato como un sólido higroscópico.

Etapa 4

25 A una mezcla de clorhidrato de metil 2(R)-amino-3-(piridin-2-il-metilsulfanil)propionato (1,31 g, 5 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanona (0,875 g), DIPEA (2,39 g, 18,5 mmol), en diclorometano (20 mL) se le agregó tetracloruro de titanio (4,65 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se agregó tetracloruro de titanio adicional (0,3 mmol). después de una hora adicional de agitación, se agregó NaCNBH₄ (0,973 g, 15,5 mmol) en metanol (10 mL). Después de 1 hora, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 mL) y se vertió sobre sulfato de magnesio. Después de filtración y concentración, se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para producir metil 3-(piridin-2-il-metilsulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]propionato (640 mg, 1,59 mmol).

30 Etapa 5

35 A una solución de metil 3-(piridin-2-il-metilsulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]propionato (0,64 g, 1,59 mmol) en metanol (9 mL) se le agregó hidróxido de sodio 1 N (4,77 mL). Se agitó la solución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente y después se removió el metanol al vacío. Se dividió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa dos veces más con acetato de etilo y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. La remoción de los solventes produjo el ácido 3-(piridin-2-il-metilsulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]propiónico (0,410 g, 1,06 mmol) como un sólido de color blanco que era una mezcla de diastereómeros. Se convirtió el ácido 3-(piridin-2-il-metilsulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]propiónico en N-(1-ciano-ciclopropil)-3-(piridin-2-il-metilsulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]propionamida procediendo como se describe en el Ejemplo 2 anterior, Etapa 8. Se obtuvo N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-il-metanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida (95 mg) a partir de la mezcla diastereomérica mediante cromatografía instantánea y se convirtió en el compuesto del título (50 mg) procediendo como se describe en el Ejemplo 1 anterior, Etapa 6.

45 RMN (CDCl₃): 1.16 (q, 2H), 1.54 (q, 2H), 3.50 (dd, 2H), 3.72 (dd, 1H), 3.80 (b, 1H), 4.37 (q, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.67 (d, 1H). MS: 507,0 (M + 23), 484,9 (M + 1), 483,2 (M - 1).

Procediendo como se describió en el Ejemplo 4 anterior, se prepararon los siguientes compuestos de la invención.

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletilamino)propionamida. MS: 467 (M + 1).

5 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil-amino)propionamida. MS: 467 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletilamino)propionamida. MS: 467 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. MS: 485 (M + 1).

10 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-piridin-2-iletal-amino)propionamida. MS: 437 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-4-piridin-2-ilsulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluoro-feniletilamino)butiramida. MS: 453 (M + 1).

15 N-(1-cianociclopropil)-4-piridin-2-ilsulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluoro-feniletilamino)butiramida. MS: 485 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-piridin-2-il-etilamino)propionamida. MS: 467 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida. MS: 453 (M + 1).

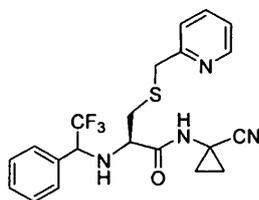
20 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida. MS: 453 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida. MS: 485 (M + 1).

25 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-oxopiridin-2-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. MS: 501 (M + 1); 499 (M - 1).

Ejemplo 5

Síntesis de N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetanosulfanil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)- feniletilamino)propionamida



Etapa 1

30 Se disolvió el ácido 2(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-(piridin-2-ilmetilsulfanil)propiónico (1,644 g, 5,3 mmol) en DMF, se añadieron clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (747 mg, 6,3 mmol), HATU (2,4 g, 6,3 mmol) y N-metilmorfolina (2,3 mL, 21,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, se extrajo la capa acuosa mediante acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas
35 mediante MgSO₄ y se removieron a presión reducida. Se purificó por columna instantánea (acetato de etilo) proporcionado ter-butil éster del ácido [1-(1-cianociclopropil-carbamoil)-2(R)-(piridin-2-ilmetilsulfanil)etil]carbámico (1,28 g).

Etapa 2

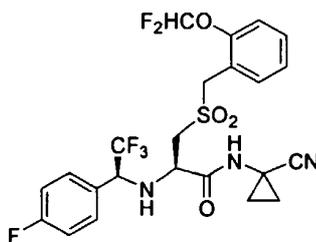
Se disolvió ter-butyl éster del ácido [1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-2(R)-(piridin-2-ilmetilsulfanil)etil]carbámico (1,28 g, 3,4 mmol) en THF, se añadió ácido metanosulfónico (0,65 mL, 10 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (1 mL) y NaHCO₃ sólido hasta que no se observaron burbujas. Se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con MgSO₄ y se removió a presión reducida para obtener 2(R)-amino-N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetilsulfanil)-propionamida como un aceite (rendimiento del 100%).

Etapas 3

A una solución agitada de 2(R)-amino-N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetil-sulfanil)propionamida (110 mg, 0,4 mmol) en THF anhídrido (2 mL) se le agregaron tamices moleculares de 4Å activados (250 mg) y N-metilmorfolina (40 mg, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se agregó 2,2,2-trifluoro-1-feniletil éster del ácido trifluorometanosulfónico (152 mg, 0,4 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en columna para producir una mezcla de N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetilsulfanil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletilamino)propionamida y N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetilsulfanil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida (65 mg). LC-MS: 433,3 (M - 1), 435,1 (M + 1), 457,1 (M + Na).

Ejemplo 6

Síntesis del N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]propionamida



20 Etapas 1

Se cargó un matraz seco de 50 mL con una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (624 mg, 15,6 mmol) bajo una atmósfera de N₂ y después se lavó con hexano seco (20 mL) dos veces. Se agregó éter dietílico seco (10 mL) y se agregó una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(RS)-(4-fluorofenil)etanol (exceso enantiomérico del 90%) (2,5 g, 12,89 mmol) en éter etílico (10 mL) a 0°C. Después de completar la adición, se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó una solución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (3,28 g, 19,5 mmol) en éter etílico (10 mL) a 0°C. Después de completar la adición, se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se removió el solvente mediante evaporación en un evaporador rotatorio con hexano (150 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. Después de secar con MgSO₄, se removió el solvente orgánico para producir el 2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (3,15 g) (exceso enantiomérico del 90%) como un aceite incoloro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2

En una suspensión agitada de ácido 2(R)-amino-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfanil)-propiónico (277 mg, 1 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DIPEA (323 mg, 2,5 mmol) y 2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etil éster del ácido trifluorometanosulfónico (489 mg, 1,5 mmol) (exceso enantiomérico del 90%) a 25°C. Después de 12 horas, la HPLC mostró una mezcla diastereomérica de dos productos principales, ácido 3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]-propiónico, y 1(RS)-(4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetano-3-(2-difluorometoxi-fenilmetano sulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)-etilamino]propionato (t = 4,177, t = 4,852). Se diluyó la mezcla de reacción con éter etílico (150 mL) y se lavó con una solución de HCl 1 N y salmuera. Después de secar con MgSO₄ se removió el solvente y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para producir el ácido 3-(2-difluorometoxi-fenilmetanosulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]propiónico (178 mg) y 1(RS)-(4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetano-3-(2-difluorometoxi-fenilmetanosulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)-etilamino]propionato (203 mg).

Etapas 3

5 A una solución de 1(RS)-(4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetano-3-(2-difluorometoxi-fenilmetanosulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)-etilamino]propionato en THF (2 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó solución 1 N de LiOH (1 mL) a 25°C. Después de 30 minutos, se removió el solvente y se diluyó el residuo con agua (10 mL) y se extrajo con hexano para remover el alcohol. La fase acuosa se acidificó mediante HCl 1 N hasta un pH = 1-2 y se extrajo con éter etílico (120 mL). Después de secar con MgSO₄, se removió el solvente mediante evaporación en un evaporador rotatorio para producir el ácido 3-(2-difluorometoxi-fenilmetanosulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]propiónico.

Etapa 4

10 A una solución agitada de ácido 3-(2-difluorometoxi-fenilmetanosulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]propiónico (153 mg, 0,338 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó una solución de OXONE® (314 mg, 0,51 mmol) en agua (10 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se removió el metanol y se extrajo con acetato de etilo (100 mL), después se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. La remoción del solvente produjo ácido 3-(2-difluorometoxi-fenilmetanosulfonil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino] propiónico (157 mg).

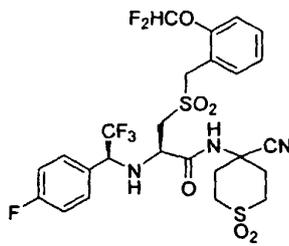
15 Etapa 5

20 A una solución de ácido 3-(2-difluorometoxi-fenilmetanosulfonil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etil-amino] propiónico (157 mg, 0,325 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (46,4 mg, 0,39 mmol), HATU (186,3 mg, 0,49 mmol) y DIPEA (63,2 mg, 0,49 mmol). Después de 1 hora, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. Después de secar con MgSO₄, se removió el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna produciendo el compuesto del título (125 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 7.69 (1H, s), 7.5 - 7 (8H, m), 6.5 (1H, t, J = 58.8 Hz), 4.47 (2H, dd), 4.25 (1H, dd), 3.65 - 3.6 (1H, m), 3.45 - 3.35 (1H, m), 3.3 - 3.1 (1H, m), 1.2 - 1.1 (2H, m), 1.01 - 0.9 (2H, m). LC-MS: 548 (M - 1), 550.1 (M + 1), 572 (M + Na).

25 Ejemplo 7

Síntesis del N-(4-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-(2-difluorometoxi-fenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)propionamida

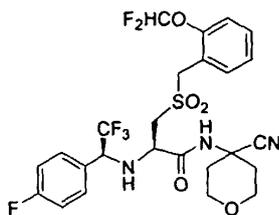


30 Procediendo como se describió en el Ejemplo 6, Etapa 5 anterior, pero sustituyendo el clorhidrato de 1-aminociclopropano-carbonitrilo con 4-amino-4-cianotetrahidropirano, se produjo N-(4-ciano-tetrahidrotiopiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil)etilamino)propionamida que se convirtió en N-(4-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil)etilamino)propionamida como se describió en el Ejemplo 3 anterior. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía en columna.

35 RMN ¹H (CDCl₃): 7.69 (1H, s), 7.5 - 7 (8H, m), 6.5 (1H, t, J = 74 Hz), 4.6 (2H, dd), 4.2 (1H, d), 3.8 (1H, m), 3.5 - 2.8 (4H, m), 2.7 - 1.9 (3H, m), 1.8 - 1.4 (2H, m), 1.2 - 1.1 (2H, m). LC-MS: 640,2 (M - 1), 641,8 (M + 1).

Ejemplo 8

Síntesis de N-(4-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil)etilamino)propionamida

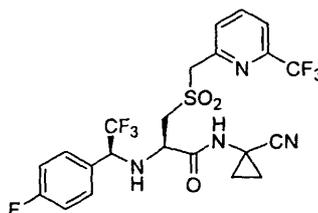


5 Procediendo como se describió en el Ejemplo 6, Etapa 5 anterior, pero sustituyendo el clorhidrato de 1-aminociclopropano-carbonitrilo con 4-amino-4-cianotetrahidropirano (preparado como se describe en la publicación de la solicitud PCT No. WO 01/19816, página 141, Ejemplo 2), se produjo N-(4-cianotetrahidropirano-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofeniletilamino)propionamida que se convirtió en N-(4-cianotetrahidropirano-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofeniletilamino)propionamida como se describió en el Ejemplo 3 anterior. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía en columna.

10 RMN ¹H (CDCl₃): 7.69 (1H, s), 7.5 - 7 (8H, m), 6.6 (1H, t, J = 73.6 Hz), 4.63 (2H, dd), 4.38 (1H, m), 4 - 3.2 (8H, m), 2.3 - 2.1 (2H, dd), 1.8 - 1.5 (2H, m). LC-MS: 592,2 (M - 1), 593,8 (M + 1), 615,7 (M + Na).

Ejemplo 9

Síntesis de N-(1-cianociclopropil)-3-(6-trifluorometilpiridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida



15 Etapa 1

Se preparó ácido 6-trifluorometilpiridin-2-carboxílico como se describe en (Schlosser, M y Marull, M. Eur. J. Org. Chem. 2003, 1569 - 1575.

Etapa 2

20 A una suspensión de ácido 6-trifluorometilpiridin-2-carboxílico (2,53 g, 13,2 mmol) en THF (50 mL) enfriada a -5°C se le agregó trietilamina (1,84 mL, 13,2 mmol) seguido por la adición de clorformato de etilo (1,26 mL, 13,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C. Se agregó borohidruro de litio (718 mg, 33 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. Después de completar la adición, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se bajó la temperatura a -5°C y se agregó metanol (10 mL) seguido por la adición de hidróxido de sodio acuoso (10 mL, 10%). Después de la adición de acetato de etilo (50 mL) y agua (40 mL), se agregó ácido clorhídrico diluido para obtener un pH = 5,0. Después de lavar la capa acuosa completamente con acetato de etilo, se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante columna instantánea (30% EtOAc-Hexano) produjo (6-trifluorometilpiridin-2-il)metanol (760 mg) como un aceite.

Etapa 3

30 Se disolvió (6-trifluorometilpiridin-2-il)metanol (760 mg, 4,3 mmol) en CH₂Cl₂ y se agregó cloruro de tionilo lentamente a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se removió el solvente a presión reducida, se ajustó el pH en 5, y se extrajo el producto con EtOAc. La purificación mediante columna instantánea (5% EtOAc-Hexano) produjo 2-clorometil-6-trifluorometilpiridina (200 mg) como un sólido de color blanco.

35 Etapa 4

Se preparó ácido 2(R)-N-ter-butoxicarbonilamino-3-(piridin-2-ilmetilsulfanil)propiónico como se describió en el Ejemplo 4, Etapa 1.

Etapa 5

Se disolvió ácido 2(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-(6-trifluorometilpiridin-2-ilmetilsulfanil)propiónico (760 mg, 2 mmol) en DMF y se agregaron clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (284 mg, 2,4 mmol), HATU (912 mg, 2,4 mmol) y N-metilmorfolina (0,9 mL, 8 mmol). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se agregó solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo y se continuó la agitación durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se secó la capa orgánica combinada mediante MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante columna instantánea (100% de CH₂Cl₂) produjo ter-butil éster del ácido [1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-2(R)-(6-trifluorometilpiridin-2-ilmetilsulfanil)etil]carbámico (340 mg) como un aceite.

10 Etapa 6

Se disolvió ter-butil éster del ácido [1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-2(R)-(6-trifluorometilpiridin-2-ilmetilsulfanil)etil]carbámico (340 mg) en THF y se agregaron 3 equivalentes de ácido metanosulfónico. Después de agitar durante la noche, se agregó agua (1 mL) y se agregó NaHCO₃ hasta que no se observaron burbujas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2(R)-amino-N-(1-cianociclopropil)-3-(6-trifluorometilpiridin-2-ilmetilsulfanil)propionamida como un aceite.

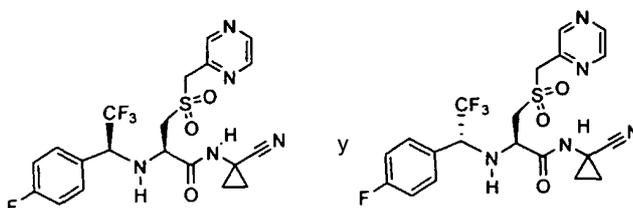
Etapa 7

Se agregaron 2(R)-amino-N-(1-cianociclopropil)-3-(6-trifluorometilpiridin-2-ilmetilsulfanil)propionamida (86 mg, 0,25 mmol), NMM (0,054 mL, 0,5 mmol) y tamices moleculares en THF. Después de 5 minutos, se agregó 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil éster (122 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el solvente a presión reducida y se purificó la N-(1-cianociclopropil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-(6-trifluorometilpiridin-2-ilmetil-sulfanil)propionamida mediante una columna instantánea (30% EtOAc-Hexano) para obtener (40 mg) de producto puro como un aceite. LC-MS: 421 (M + 1), 543 (M + 23), 519 (M - 1). Este se convirtió en el compuesto N-(1-cianociclopropil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-(6-trifluorometilpiridin-2-ilmetil-sulfonil)propionamida como se describió en el Ejemplo 3 anterior. Se separaron dos diastereómeros mediante columna instantánea (1% MeOH-CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título.

RMN (DMSO-d₆): 0.74 (1H, m), 0.97 (1H, m), 1.33 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.72 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.93 (2H, m), 7.19 (2H, t), 7.42 (2H, m), 7.77 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.15 (1H, t), 9.01 (1H, s). LC-MS: 553 (M + 1), 575 (M + 23), 551 (M - 1).

30 Ejemplo 10

Síntesis de N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida y N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetano-sulfonil-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(R)-(4-fluorofeniletilamino)propionamida



35 Etapa 1

Se calentó una mezcla de 2-metilpirazina (7,0 g, 74,4 mmol), N-clorosuccinimida (12,6 g, 94,4 mmol), y peróxido de benzoilo (0,1 g, 0,41 mmol) en tetracloruro de carbono (200 mL) a reflujo durante 16 horas. Se filtró la solución heterogénea oscura resultante, se concentró el filtrado, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos) para producir 2-clorometil-pirazina.

40 Etapa 2

Se disolvió (Boc-NH-Cys-OH)₂ (1,04 g, 2,35 mmol) en DMF (8,5 mL) y después de agregar clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (0,81 g, 2,82 mmol) se agitó la suspensión ligera resultante durante 10 minutos. Se agregó gota a gota KOH 5 N (5,65 mL) durante un período de 20 minutos (se notó que el proceso era ligeramente exotérmico) y se

agitó la solución resultante durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 2-clorometilpirazina (1,16 g, 7,07 mmol) en DMF (2 mL) y se dejó agitando la mezcla de reacción durante la noche. Se ajustó el pH en 4 con HCl 1 N y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, se utilizó el ácido 2(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-(pirazin-2-ilmetanosulfonil)propiónico sin purificar (1,42 g, 4,53 mmol) en la siguiente etapa.

Etapa 3

Se disolvió ácido 2(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-(pirazin-2-ilmetanosulfonil)propiónico (1,42 g, 4,53 mmol) en una mezcla de MeOH (10 mL) y tolueno (33 mL) y se agregó Me₃SiCHN₂ (solución 2,0 M en hexanos, 3,06 mL) gota a gota durante 10 minutos. Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche, se removió el solvente y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía instantánea con EtOAc/hexanos como eluyente para producir metil 2(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-(pirazin-2-ilmetanosulfonil)propionato (0,755 g).

Etapa 4

Se disolvió metil 2(R)-ter-butoxicarbonilamino-3-(pirazin-2-ilmetanosulfonil)propionato en THF (5 mL) y se agregó una solución de HCl / dioxano (4,0 M, 2,9 mL). Después de agitar durante 48 horas, se removió el solvente al vacío y se precipitó el residuo con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir metil 2(R)-amino-3-(pirazin-2-ilmetanosulfonil)propionato que se convirtió en el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 anterior.

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 9.1 (s, 1H), 8.75 (d, 6.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.90 (dd, 4.5, 11.2 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.87 (m, 1H). MS: 484,0 (M - 1).

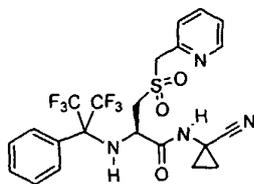
N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 9.05 (s, 1H), 8.75 (d, 6.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 4.95 (dd, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 0.95 - 1.40 (m, 4H). MS: 484,0 (M - 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. MS: 454 (M + 1).

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida. MS: 454 (M + 1).

Ejemplo 11

Síntesis de N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetanosulfonil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometiletilamino)propionamida



Etapa 1

Se suspendió hidruro de potasio (1,05 g, 26,2 mmol) en éter etílico (100 mL) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se agregó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilpropan-2-ol (4,0 g, 16,4 mmol) en éter etílico (20 mL) durante 5 minutos y se agitó la solución durante una hora. Se agregó anhídrido trifílico (4,62 g, 16,4 mmol) puro durante 5 minutos y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se diluyó con éter (300 mL). Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio para producir 2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometil-etil éster del ácido trifluorometano-sulfónico.

Etapa 2

Se convirtieron 2(R)-amino-(N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetilsulfonil)propionamida y 2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometil-etil éster del ácido trifluorometanosulfónico en N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetilsulfonil)-2(R)-

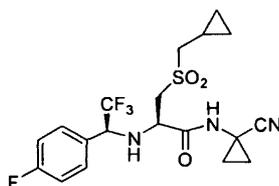
(2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometiletilamino)propionamida utilizando el procedimiento descrito en la referencia J, etapa 3 más arriba.

Etapa 3

5 Se oxidó N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetilsulfanil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometiletilamino) propionamida hasta el compuesto del título utilizando un procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa 5 más arriba.

Ejemplo 12

Síntesis de N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino) propionamida



10 Etapa 1

Se calentó una solución de 2(R)-amino-3-ciclopropilmetilsulfanilpropan-1-ol (3,2 g, 20,0 mmol) preparada como se describió en el Ejemplo 2, Etapas 1 y 2 más arriba, y trifluoroacetaldehído metil hemiacetal (2,6 g, 20,0 mmol) en tolueno (20 mL) a reflujo con una trampa de agua Dean Stark durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción para producir 4-ciclopropilmetilsulfanilmetil-2-trifluorometiloxazolidina (4,18 g) como un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 2

20 Parte A: Se enfrió una solución de 4-ciclopropilmetilsulfanilmetil-2-trifluorometiloxazolidina (4,18 g, 17,0 mmol) en tetrahidrofurano anhídrido (34 mL) en un baño de agua con hielo y se la trató con clorotrimetilsilano (2,58 mL, 20,4 mmol) y litio bis(trimetilsilil)amida (20,4 mL de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano). Se agitó la mezcla de reacción con enfriamiento en un baño helado durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Parte B: Se enfrió una solución de 4-fluorobromobenceno (5,6 mL, 51 mmol) en tetrahidrofurano anhídrido (100 mL) a -78°C, se la trató con n-butil-litio (31,9 mL de una solución 1,6 M en hexanos) y se la dejó con agitación durante 15 minutos. Se transfirió la solución de la Parte A mediante una cánula a esta mezcla de reacción a -78°C durante 10 minutos. La agitación a -78°C durante 2 horas fue seguida por la adición de HCl (34 mL 1 N), después se permitió que se calentara la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se agregó hidróxido de potasio (9 mL de una solución al 25% en agua), pero parece que la mezcla resultante aún tenía intacto el grupo protector de trimetilsilil éter. En consecuencia, se acidificó la mezcla con más HCl 1 N (20 mL) antes de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido, se concentraron y se sometieron a cromatografía utilizando un gradiente de 8:1 a 5:1 de hexano:acetato de etilo para producir 3-ciclopropilmetilsulfanil-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluoro-fenil)-etilamino]propan-1-ol (2,36 g) y 3-ciclopropilmetilsulfanil-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(R)-(4-fluorofenil)etilamino]propan-1-ol (370 mg).

Etapa 3

35 Se prepararon soluciones de ácido periódico 0,41 M en acetonitrilo seco y trióxido de cromo 0,02 M en acetonitrilo seco con 3 horas de anticipación, con agitación a temperatura ambiente. La solución de ácido periódico (36,5 mL) se enfrió en un baño de hielo/acetona y se la trató primero con una solución de trióxido de cromo (3,6 mL), después con una solución de 3-ciclopropilmetilsulfanil-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)-etilamino]propan-1-ol en acetonitrilo (18 mL). Se hizo seguimiento a la reacción mediante HPLC en fase de reversa y se agregaron porciones de la solución de trióxido de cromo (2 mL, después de un tiempo de reacción de 2 horas, 2 mL después de un tiempo de reacción de 4 horas). Después de 1 hora más de tiempo de reacción, se encontró que se completó la reacción mediante análisis por HPLC. Se agregó isopropanol (50 mL). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se concentró. Los sólidos resultante se dividieron entre acetato de etilo (30 mL) y KH₂PO₄ saturado acuoso (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido. La remoción del solvente produjo ácido 3-ciclopropilmetilsulfonil-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]-propiónico (0,82 g) como un aceite de color ámbar que se convirtió en los compuestos del título como se describió en el Ejemplo 2, etapa 8 más arriba.

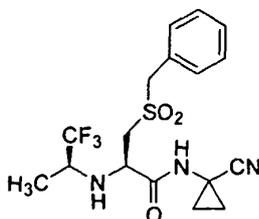
RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.61 (1H, br s), 7.42 (2H, dd, $J = 8,4$ Hz, 5.6 Hz), 7.15 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.41 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.68 (1H, m), 3.62 (1H, dd, $J = 14.4$ Hz, 6.4 Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 14.4$ Hz, 4.0 Hz), 3.06 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.60 (2H, m), 1.24 (3H, m), 0.81 (2H, m), 0.48 (2H, m). MS: 448,3 ($M + 1$). $M + 1 = 429,9$; $M + 23 = 451,9$; $M - 1 = 428,0$.

- 5 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3,4-difluorofeniletilamino)propionamida.
MS: 466,1 ($M + 1$).

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3,4,5-trifluoro- feniletilamino)propionamida.
MS: 484,0 ($M + 1$).

Ejemplo 13

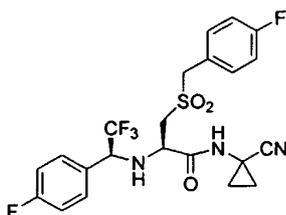
- 10 Síntesis del N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil- 2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-metiletilamino)propionamida.



- 15 A una mezcla fría (0°C) agitada de metil éster del ácido 3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-hidroxietilamino)propiónico (162 mg, 0,5 mmol) preparada como se describió en el Ejemplo 1 anterior, en diclorometano (2 mL) se le agregó una solución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno gota a gota a través de una microjeringa y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó la reacción con agua, y se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se concentraron a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (eluido con EtOAc/hexanos en proporción 1:6) para producir el compuesto del título (55 mg) como una mezcla de diastereómeros en una proporción de 8:2. MS: 404,1 ($M + 1$).

20 Ejemplo 14

Síntesis de N-(4-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida



Etapa 1

- 25 Se disolvió L-cisteína (15,97 g) en una mezcla de hidróxido de sodio acuoso 1,0 M (265 mL) y 1,4-dioxano (265 mL). Se agregó bromuro de 4-fluorobencilo (24,85 g) gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar durante la noche, se removió el dioxano y se ajustó el pH de la solución acuosa residual a un pH de ~6 con ácido clorhídrico 3 M. Comenzó a formarse un precipitado blanco inmediatamente después de la adición del ácido y se agregó agua (150 mL) adicional para ayudar a agitar la espesa suspensión. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C durante 1 hora y se recolectaron los precipitados mediante filtración y se lavaron con agua fría, Et_2O , y hexano, y se secaron bajo alto vacío para producir ácido 2(R)-amino-3-(4-fluorobencilsulfanil)-propiónico (28,68 g) como un sólido de color blanco.

Etapa 2

- 35 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 mL equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo, un puerto de adición y una entrada de nitrógeno, con una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio (200 mL) en THF y THE anhídrido (200 mL). La solución se enfrió en un baño de agua/hielo y se agregó ácido 2(R)-amino-3-(4-fluorobencilsulfanil)propiónico (24,08 g) con agitación rápida en pequeñas porciones durante 15 minutos.

Se removió el baño de hielo y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agregó gota a gota carbonato de potasio saturado acuoso (50 mL) durante 1 hora. Se retiraron los sólidos por filtración y se lavó la torta del filtro con THF. El filtrado combinado se secó sobre MgSO₄ anhidrido y se concentró para producir 2(R)-amino-3-(4-fluorobencilsulfanil)-propan-1-ol (16,16 g) como una resina de color ámbar pálido.

Etapa 3

Se pesaron 2(R)-amino-3-(4-fluorobencilsulfanil)-propan-1-ol (16,15 g), 4-dimetilaminopiridina (554 mg), y trietilamina (16,7 mL) en un matraz de fondo redondo de 1000 mL equipado con una barra de agitación, un embudo de adición de 250 mL, un diafragma, y una entrada de nitrógeno. Se agregó cloruro de metileno (150 mL) para producir una solución clara ámbar pálido. Se agregó gota a gota una solución de cloruro de ter-butil-dimetil-sililo (12,54 g) en CH₂Cl₂ (100 mL) durante 40 minutos. Después de agitar durante la noche, se vertió la mezcla de reacción en agua y se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ anhidrido y se removió el solvente por evaporación en un evaporador rotatorio para producir 2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-1(R)-(4-fluoro-bencilsulfanilmetil)etilamina (25,92 g) como un aceite amarillo claro.

Etapa 4

Se pesaron 2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-1(R)-(4-fluoro-bencilsulfanilmetil)etilamina (25,92 g) y trifluoroacetaldehído metil hemiacetal [10,78 g, Avocado, grado técnico al 95%] en un matraz de fondo redondo de 1000 mL equipado con una trampa Dean Stark con condensador. Se agregó tolueno (500 mL) y se sometió a reflujo la mezcla de reacción bajo condiciones anhidridas durante la noche. Se removió el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:EtOAc en proporción 9:1 para obtener [2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-1(R)-(4-fluorobencilsulfanilmetil)etil]-[2,2,2-trifluorometil-etilidin)amina (21,25 g) como un líquido amarillo claro.

Etapa 5

Se pesó una solución de 4-fluoro-1-bromopiridina (1,88 g) en un matraz de 100 mL secado en horno equipado con una barra de agitación, un diafragma, y una entrada de nitrógeno, en THF anhidrido (20 mL) enfriado a -78°C. Se agregó n-butil-litio en hexanos (4,2 mL de una solución 2,5 M) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos. Se agregó gota a gota una solución de [2-(ter-butildimetil-silaniloxi)-1(R)-(4-fluorobencilsulfanilmetil)etil]-[2,2,2-trifluorometil-etilidin)amina en THF anhidro (13,7 mL de una solución 0,366 M) durante 15 minutos. Después de agitar a -78°C durante 2 horas, se vertió la mezcla de reacción en una mezcla vigorosamente agitada de 250 mL de agua, 250 mL de hielo picado, 25 mL de NH₄Cl acuoso saturado, y 250 mL de EtOAc. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Se removió el solvente y se disolvió el residuo en THF (20 mL) y se agitó en un baño de agua / hielo. Se agregó gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (5,25 mL de una solución 1,0 M en THF) durante 15 minutos. Después de agitar durante 2 horas en un baño de hielo, se vertió la mezcla de reacción en una mezcla vigorosamente agitada de 250 mL de agua, 250 mL de helo picado, 25 mL de cloruro de amonio acuoso saturado y 250 mL de EtOAc y se dejó reposar durante la noche. Se separó la capa orgánica, se lavo con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración, se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en 250 cm³ de gel de sílice utilizando como eluyente 5% de Et₂O/CH₂Cl₂ para obtener 3-(4-fluorobencilsulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]-propan-1-ol (822 mg) como una resina amarilla claro.

Etapa 6

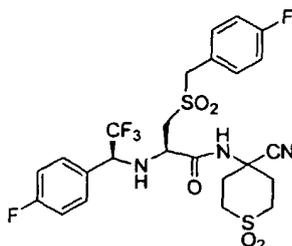
Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 mL con 10,2 mL de una solución patrón de 25 mg de óxido de cromo (VI) en 25 mL de acetonitrilo de grado HPLC que contenía 0,75% v/v de agua y 46 mL de una solución patrón de 10,0 g de ácido periódico en 100 mL de acetonitrilo de grado HPLC que contenía 0,75% v/v de agua. Se agregó acetonitrilo de grado HPLC (50 mL, 0,001% de H₂O) y acetonitrilo de grado HPLC (50 mL) que contenía 0,75% v/v de agua y se enfrió la solución en un baño de agua / hielo. Se añadió una solución de 3-(4-fluorobencilsulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]-propan-1-ol (530 mg) en acetonitrilo de grado HPLC (8,2 mL que contenía 0,001% de H₂O) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de agitar a 0°C durante 3 horas, se inactivó la mezcla de reacción con 2-propanol (10 mL) y se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se agregó regulador de fosfato (50 mL de 0,40 M pH 4) y se removió el matraz del baño con hielo y se removió el solvente orgánico en un evaporador rotatorio a 20°C. Se agitó la mezcla acuosa con EtOAc y agua suficiente para disolver los sólidos. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄ anhidrido y se retiró para obtener ácido 3-(4-fluorofenil-metanosulfonil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)-etilamino]propiónico (489 mg) como una resina de color ámbar.

Etapa 7

- Se pesaron el ácido 3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)-etilamino]propiónico (76 mg) y clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (23 mg) en un vial de 4 mL equipado con una barra de agitación y una tapa. Se agregó DMF (600 μ L) y se agitó la mezcla de reacción para obtener una solución clara de color ámbar. Se agregó diisopropilamina (105 μ L) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (83 mg) y se enjuagó el vial con nitrógeno y se selló con la tapa. Después de 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con 15 mL de EtOAc y se lavó con KHSO_4 acuoso 1,0 M, agua, NaHCO_3 acuoso saturado, y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidrido. Se removió el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en 22 cm^3 de gel de sílice utilizando como eluyente CH_2Cl_2 :EtOAc en proporción 3:1 para producir el compuesto del título (44 mg) como un sólido de color blanco.

10 Ejemplo 15

Síntesis del N-(4-ciano-1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida



Etapa 1

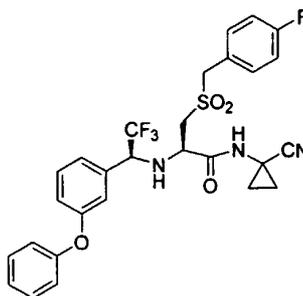
- 15 Se pesaron el ácido 3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)-etilamino]propiónico (146 mg) y 4-aminotetrahidrotiopiran-4-carbonitrilo (104 mg) en un vial de 4 mL equipado con una barra de agitación y una tapa y se agregó DMF (2 mL) para producir una solución ámbar oscura. Se agregó diisopropilamina (0,23 mL) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (271 mg) y se enjuagó el vial con nitrógeno y se selló con la tapa. Después de 1 hora, se diluyó la mezcla de reacción con una mezcla 9:1 de CH_2Cl_2 :EtOAc (40 mL) y se lavó con KHSO_4 acuoso 1,0 M, agua, NaHCO_3 acuoso saturado: H_2O en proporción 1:1, y salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidrido. Después de la concentración, se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en 20 cm^3 de gel de sílice utilizando como eluyente CHCl_3 :EtOAc en proporción 9:1 para producir la N-(4-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida (30 mg) como un sólido color beige.

25 Etapa 2

- Se pesó N-(4-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenilmetilamino)propionamida (24 mg) en un matraz tipo pera de 25 mL equipado con una barra de agitación y una tapa con desfogue. Se agregó metanol (4,75 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C para obtener una solución clara incolora. Se agregó OXONE® (0,43 mL de una solución acuosa 0,30 M). Se formó un precipitado de color blanco. Después de 2 horas, se removió el metanol en un evaporador rotatorio y se dividió el residuo entre 10 mL de agua y 10 mL de diclorometano. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para producir el compuesto del título (16 mg) como un sólido de color blanco.

Ejemplo 16

- 35 Síntesis de N-(4-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-3-fenoxifeniletilamino)propionamida

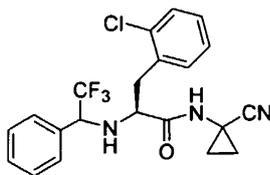


Etapa 1

Se pesó 3-fenoxibromobenceno (552 mg, adquirido a través de Apollo Scientific) en un vial de 20 mL secado en horno equipado con una barra de agitación, un diafragma y una entrada de nitrógeno, y se agregó THF anhidro (8 mL) y se agitó para obtener una solución clara incolora. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se agregó gota a gota n-butil-litio en hexanos (0,84 mL de una solución 2,5 M). Después de 30 minutos, se agregó gota a gota [2-terbutildimetilsilaniloxi)-1(R)-(4-fluorobencilsulfanilmetil)etil]- (2,2,2-trifluorometiletilidina (2,75 mL de una solución 0,366 M en THF anhidro) durante 15 minutos. Después de 2 horas, se vertió la mezcla de reacción en una mezcla vigorosamente agitada de 50 mL de agua, 50 mL hielo picado, 5 mL de NH₄Cl acuoso saturado, y 25 mL de EtOAc. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración se disolvió el residuo en 10 mL de THF anhidro y se agitó en un baño de agua / hielo. Se agregó gota a gota una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (1,10 mL) en THF durante 15 minutos. Después de 2 horas de agitación en un baño de hielo, se vertió la mezcla de reacción en una mezcla vigorosamente agitada de 50 mL de agua, 50 mL de hielo picado, 5 mL de cloruro de amonio acuoso saturado y 50 mL de EtOAc y se dejó reposar durante la noche. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrado, se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en 70 cm³ de gel de sílice utilizando como eluyente de 5% de Et₂O / CH₂Cl₂ para obtener 3-(4-fluorobencilsulfanil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(3-fenoxifenil)etilamino]propan-1-ol (237 mg) como una resina clara incolora que se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, Etapas 6 y 7 más arriba.

Ejemplo 17

20 Síntesis del N-(4-cianociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-3-feniletilamino)propionamida



Etapa 1

25 Se disolvió ácido 2(S)-amino-3-(2-clorofenil)propiónico (1 g, comercialmente disponible) en metanol (10 mL) y se burbujó HCl gaseoso a través de la solución durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se evaporó el solvente utilizando el evaporador rotatorio para obtener clorhidrato de metil éster del ácido 2(S)-amino-3-(2-clorofenil)propiónico (1,2 g).

Etapa 2

30 Se disolvieron 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona (305 mg, 1,75 mmol) y clorhidrato de metil éster del ácido 2(S)-amino-3-(2-clorofenil)propiónico (500 mg, 1,75 mmol) en DCM (10 mL). Se agregó N,N-diisopropiletilamina (1,2 mL, 7 mmol) seguido por la adición de una solución 1 M de TiCl₄ en DCM (1,75 mL, 1,75 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó de nuevo TiCl₄ (0,9 mL, 0,9 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó NaCNBH₃ (330 mg, 5,25 mmol) en MeOH (5 mL) y después de agitar durante 2 horas, se agregó una solución de NaOH 1 N (5 mL). Después de 30 minutos, se filtró la suspensión a través de Celite y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el solvente para obtener metil 3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1-(RS)-feniletilamino)propionato (600 mg) como un sólido de color amarillo que se utilizó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 3

40 Se disolvió metil 3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1-(RS)-feniletilamino)propionato en una mezcla de MeOH (2 mL) y THF (5 mL) y se agregó NaOH 1 N (4 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el solvente utilizando un evaporador rotatorio y se ajustó el pH en 6 utilizando HCl 1 N. Se filtró el sólido precipitado de color amarillo y se lo secó para producir el ácido 3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1-(RS)-feniletilamino)propiónico (500 mg).

Etapa 4

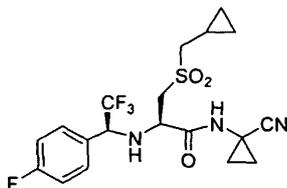
45 Se disolvió ácido 3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletilamino)propiónico (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (1 mL) y se agregaron HATU (133 mg, 0,35 mmol), NMM (96 µL, 0,87 mmol) y 1-aminociclopropilcarbonitrilo (41,3 mg, 0,35 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluyó la solución con acetato de etilo

(10 mL) y se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó el solvente y se purificó el producto sin purificar mediante HPLC para producir el compuesto del título (40 mg) como un sólido pegajoso. LCMS: 420,2 (M - 1)⁻¹, 422,2 (M + 1)⁺¹.

- 5 Procediendo como se describió en el Ejemplo 17 anterior, pero sustituyendo 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanona con 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanona, se produjo N-(4-cianociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-3-(4-fluorofenil)etilamino]propionamida. LCMS: 438,3 (M - 1)⁻¹, 440,2 (M + 1)⁺¹.

Ejemplo 18

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida



10 Etapa 1

- A una suspensión de S-tritil-L-cisteína (4,86 g, 13,37 mmol) en diclorometano (97 mL, 20 mL/g de AA) a temperatura ambiente, se le agregó diisopropiletilamina (9,32 mL, 53,48 mmol) seguido por una solución de 2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletíl éster del ácido trifluorometanosulfónico (5,32 g, 16,04 mmol) (enantiómero principal (S), exceso enantiomérico del 90%) en diclorometano (15 mL) a través de una jeringa, todo de una sola vez. Después de 19 horas, se concentró la mezcla de reacción en el evaporador rotatorio para producir un aceite. Se agregó éter dietílico y se lavó la solución HCl 1 N y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía instantánea del residuo con 2 hexanos/1 acetato de etilo/ácido acético al 25% como eluyente, proporcionó ácido 2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-tritilsulfanil-propiónico (6 g) (diastereómero principal (R,S), exceso de diastereoisómero del 90%) como un aceite/espuma.

20 Etapa 2

- En una solución agitada de ácido 2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-tritilsulfanil-propiónico (1,93 g, 3,58 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (489 mg, 4,29 mmol) y trietilsilano (498,9 mg, 4,29 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se completó la reacción y se removió el solvente al vacío. Se disolvió el residuo en una solución de NaOH 1 N (15 mL) y se extrajo con hexano para remover los subproductos. A la solución acuosa, se le agregó bromuro de ciclopropilmetano (482,9 mL, 3,58 mmol) en dioxano (15 mL) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se removió el solvente orgánico al vacío y se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N, después se extrajo con éter etílico (150 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir el ácido 2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-ciclopropil-metanosulfanil-propiónico (1,32 g).

30 Etapa 3

- A una solución de ácido 2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(RS)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-ciclopropil-metanosulfanil-propiónico (1,32 g) en DMF (10 mL) se le agregó sal clorhidrato de 1-aminociclopropan-carbonitrilo (428,4 mg, 3,6 mg), HATU (1,64 g, 4,32 mmol), y DIPEA (1,39 g, 10,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con éter etílico (150 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropil-metanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino) propionamida (1,03 g). LC-MS: 414,1 (M - 1), 416,2 (M + 1), 438,1 (M + Na).

Etapa 4

- A una solución de N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofeniletilamino) propionamida (1,03 g) en MeOH (10 mL) se le agregó una solución de OXONE® (2,29 g, 3,72 mmol) en agua (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se removieron los extractos orgánicos al vacío y se extrajo el producto en acetato de etilo (150 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para producir un producto sólido de color blanco (1,1 g). Se cristalizó el sólido a partir de una mezcla caliente de acetato de etilo (10 mL) y hexano (10 mL), para producir el compuesto del título (622 mg) como un producto cristalino de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8.56 (1H, s, NH), 8.35 - 8.25 (2H, m), 8.1 - 8 (2H, m), 5.26 (1H, ab), 4.65 - 4.55 (1H, m), 4.46 (1H, ab), 4.25 (1H, ab), 4 (2H, d), 2.48 - 2.4 (3H, m), 2.12 - 2 (3H, m), 1.7 - 1.6 (2H, m), 1.4 - 1.3 (2H, m). LC-MS: 446 (M - 1), 448 (M + 1), 470,3 (M + Na).

5 Ejemplos Biológicos

Ejemplo 1

Análisis de Catepsina B

10 Se prepararon soluciones de los compuestos de prueba en diferentes concentraciones en 10 µl de dimetil sulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en regulador del ensayo (40 µl, que comprendía: ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico (BES), 50 mM (pH 6); monolaurato de polioxietilensorbitán, 0.05%; y ditioneitol (DTT), 2,5 mM). Se agregó catepsina B humana a las diluciones (0,025 pMoles en 25 µl de regulador del ensayo). Se mezclaron las soluciones del ensayo, durante 5-10 segundos en una placa de agitación, se cubrieron y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Z-FR-AMC (20 nMoles en 25 µl del regulador del ensayo) a las soluciones de prueba y la hidrólisis fue seguida espectrofotométricamente a (λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos estándar.

Los compuestos de la invención se probaron mediante el análisis antes descrito y se observó que exhibieron actividad inhibidora de la catepsina B.

Ejemplo 2

20 Análisis de Catepsina K

25 Se prepararon soluciones de los compuestos de prueba en diferentes concentraciones en 10 µl de dimetil sulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en regulador del ensayo (40 µl, que comprendía: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; y DTT, 2,5 mM). Se agregó catepsina K humana a las diluciones (0,0906 pMoles en 25 µl de regulador del ensayo). Las soluciones de prueba se mezclaron durante 5-10 segundos en una placa de agitación, se cubrieron y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Z-Phe-Arg-AMC (4 nMoles en 25 µl de regulador del ensayo) a las soluciones de prueba y la hidrólisis fue seguida espectrofotométricamente a (λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos estándar.

30 Los compuestos de la invención se probaron mediante el análisis antes descrito y se observó que exhibieron actividad inhibidora de la catepsina K.

Ejemplo 3

Análisis de Catepsina L

35 Se prepararon soluciones de los compuestos de prueba en diferentes concentraciones en 10 µl de dimetil sulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en regulador del ensayo (40 µl, que comprendía: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; y DTT, 2,5 mM). Se agregó catepsina L humana a las diluciones (0,05 pMoles en 25 µl de regulador del ensayo). Las soluciones de prueba se mezclaron durante 5-10 segundos en una placa de agitación, se cubrieron y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Z-Phe-Arg-AMC (1 nMoles en 25 µl de regulador del ensayo) a las soluciones de prueba y la hidrólisis fue seguida espectrofotométricamente a (λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos estándar.

40 Los compuestos de la invención se probaron mediante el análisis antes descrito y se observó que exhibieron actividad inhibidora de la catepsina L.

Ejemplo 4

Análisis de Catepsina S

5 Se prepararon soluciones de los compuestos de prueba en diferentes concentraciones en 10 µl de dimetil sulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en regulador del ensayo (40 µl, que comprendía: MES, 50 mM (pH 6,5); EDTA, 2,5 mM; y NaCl, 100 mM). β-mercaptoetanol, 2,5 mM; y BSA, 0,00%. Se agregó catepsina S humana a las diluciones (0,05 pMoles en 25 µl de regulador del ensayo). Las soluciones de prueba se mezclaron durante 5-10 segundos en una placa de agitación, se cubrieron y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Z-Val-Val-Arg-AMC (4 nMoles en 25 µl de regulador del ensayo que contenía 10% de DMSO) a las soluciones de prueba y la hidrólisis fue seguida espectrofotométricamente a (λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos estándar.

10 Los compuestos de la invención se probaron mediante el análisis antes descrito y se observó que exhibieron actividad inhibidora de la catepsina S de menos que 100 nm.

Ejemplo 5

Análisis de Catepsina F

15 Se prepararon soluciones de los compuestos de prueba en diferentes concentraciones en 10 µl de dimetil sulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en regulador del ensayo (40 µl, que comprendía: MES, 50 mM (pH 6,5); EDTA, 2,5 mM; y NaCl, 100 mM); DTT, 2,5 mM; y BSA, 0,01%. Se agregó catepsina F humana a las diluciones (0,1 pMoles en 25 µl de regulador del ensayo). Las soluciones de prueba se mezclaron durante 5-10 segundos en una placa de agitación, se cubrieron y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó Z-Phe-Arg-AMC (2 nMoles en 25 µl de regulador del ensayo que contenía 10% de DMSO) a las soluciones de prueba y la hidrólisis fue seguida espectrofotométricamente a (λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos estándar.

20 Los compuestos de la invención se probaron mediante el análisis antes descrito y se observó que exhibieron actividad inhibidora de la catepsina F.

Ejemplo 1

Formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la Fórmula (I)

25 Formulación oral

Compuesto de la Fórmula (I)	10-100 mg
Monohidrato de ácido cítrico	105 mg
Hidróxido de sodio	18 mg
Saborizante	
30 Agua	cantidad suficiente hasta 100 ml

Formulación intravenosa

Compuesto de la Fórmula (I)	0,1-10 mg
Monohidrato de dextrosa	cantidad suficiente hasta hacerla isotónica
Monohidrato de ácido cítrico	1,05 mg
35 Hidróxido de sodio	0,18 mg
Agua para inyección	cantidad suficiente hasta 1,0 mL

Formulación de la tableta

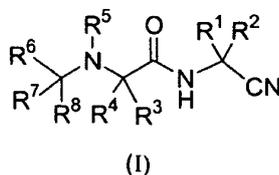
Compuesto de la Fórmula (I)	1%
Celulosa microcristalina	73%

ES 2 534 222 T3

Ácido esteárico	25%
Sílice coloidal	1%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde:

- 5 R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que tanto R¹ como R² están unidos, forman (i) cicloalquileo opcionalmente sustituido con uno o dos R^b seleccionados independientemente entre alquilo, halo, alquilamino, dialquilamino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxicarbonilo, o ariloxicarbonilo, (ii) heterociclilalquileo opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^c independientemente seleccionados entre alquilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquiloalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, aminoalquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -S(O)_{n2}R¹⁴, -alquileo-S(O)_{n2}-R¹⁵, -COOR¹⁶, -alquileo-COOR¹⁷, -CONR¹⁸R¹⁹, o -alquileo-CONR²⁰R²¹ donde n2 es 0-2 y R¹⁴-R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o heterociclilo y R¹⁹ y R²¹ son independientemente hidrógeno o alquilo en donde el anillo aromático o alicíclico en los grupos unidos a cicloalquileo o heterociclilalquileo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino monosustituido, amino disustituido, o acilo;

R³ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

- 20 donde cicloalquilo es un anillo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado que comprende de tres a ocho átomos de carbono en el anillo y cicloalquileo se refiere a un anillo monocíclico divalente saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres a ocho átomos de carbono; y

- en donde R⁴ es etiltiometilo, etilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, isopropiltiometilo, 2-metiltioetilo, 2-metilsulfonilmetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-metilpropilsulfonilmetilo, isobutilsulfonilmetilo, terc-butiltiometilo, bencenosulfonilmetilo, 2-fenilsulfonilmetilo, 2-fenilsulfoniletilo, 2-fenilsulfonilmetano-sulfonilmetilo, bifenil-2-ilmetanosulfonilmetilo, bifenil-4-ilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, 2-fenilmetanosulfoniletilo, 4-terc-butilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 3-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 4-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-metoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-metoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-cianofenilmetanosulfonilmetilo, 2-cianofenilmetanosulfonilmetilo, 2-cianofenilmetanosulfonilmetilo, 2-bromofenilmetanosulfonilmetilo, 2-nitrofenilmetanosulfonilmetilo, 2-nitrofenilmetanosulfonilmetilo, 2-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 3-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(3-trifluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-etilo, 2-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 3-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-difluorometoxifenilmetano-sulfonilmetilo, 2-(4-difluorometoxibenzene-sulfonil) etilo, 2-(2-difluorometoxibenzene-sulfonil)etilo, 2-(3-difluorometoxibenzene-sulfonil)etilo, 3-cloro-2-fluorofenilmetano-sulfonilmetilo, 3,5-dimetilfenilmetanosulfonilmetilo, 3,5-bis-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2,5-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,6-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3-difluorofenilmetano-sulfonilmetilo, 3,4-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,4-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,5-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,4-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,6-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-3-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoro-2-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-6-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilmetanosulfonilmetilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,6-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,5-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3,4-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3,5-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,5,6-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,4,5-trimetoxifenilmetanosulfonilmetilo, piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(piridin-2-ilsulfonil)etilo, 2-(piridin-4-ilsulfonil)etilo, oxipiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilsulfonilmetilo, ciclohexilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilmetanosulfonilmetilo, ciclopropilmetanosulfonilmetilo, tiofeno-2-sulfonilmetilo, 5-clorotien-2-ilmetanosulfonilmetilo, o 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo; donde

R⁶ es fenilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, naftilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, furanilo, tienilo, piridin-4-ilo, o pirazinilo; y, en donde:

R⁷ es trifluorometilo y R⁸ es hidrógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste de:

- 5 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)-propionamida;
 N-(4-ciano-1-etilpiperidin-4-il)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenil-etilamino)propionamida;
 N-(4-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)-propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil-amino)propionamida;
- 10 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-furan-2-iletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-furan-2-iletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1 (RS)-tiofen-2-iletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- 15 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-tiofen-2-iletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-tiofen-2-iletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil-amino)propionamida;
- 20 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletilamino)-propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-clorofenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopentil)-2(S)-(2,2-difluoro-1(R)-tiofen-2-iletil-amino)propionamida;
- 25 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2-difluoro-1(RS)-tiofen-2-iletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-piridin-2-iletil-amino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-4-piridin-2-ilsulfanil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)butiramida;
 N-(1-cianociclopropil)-4-piridin-2-ilsulfonil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)butiramida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-piridin-2-il-etilamino)propionamida;
- 30 N-(1-cianociclopropil)-3-fenilmetanosulfonil-2(R)-(2,2-difluoro-1(R)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;
 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfanil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletilamino)propionamida;

- N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-iletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- 5 N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-tiofen-3-il-etilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-tiofen-2-il-etilamino)propionamida;
- 10 N-(1-cianotetrahidropiran-4-il)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- 15 N-(1-cianotetrahidrotiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- N-(1-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- 20 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(RS)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- 25 N-(1-cianotetrahidropiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- N-(1-ciano-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-3-(2-difluorometoxifenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;
- 30 N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfanil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;
- N-(1-cianociclopropil)-3-(1-oxopiridin-2-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofenil-etilamino)propionamida; y
- N-(1-cianociclopropil)-3-(piridin-2-ilmetanosulfonil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-trifluorometiletilamino)-propionamida; o
- 35 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste de:

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenil-etilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil-amino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-piridin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;

5 N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-(2-trifluorometilpiridin-6-ilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletilamino)propionamida;

10 N-(1-cianociclopropil)-3-(4-fluorofenilmetanosulfonil)-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida;

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(R)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida; y

N-(1-cianociclopropil)-3-pirazin-2-ilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto es N-(1-cianociclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(R)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluoro-feniletilamino)propionamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en terapia.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

20 7. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, asma, dolor, y aterosclerosis.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, asma, dolor, y aterosclerosis.

25 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en un método de tratamiento de un paciente sometido a una terapia en donde la terapia provoca una respuesta inmune en el paciente.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en donde la respuesta inmune es una respuesta inmune nociva.

30 11. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para uso en un método de tratamiento de un paciente sometido a una terapia en donde la terapia provoca una respuesta inmune en el paciente.

12. El uso de la reivindicación 11, en donde la respuesta inmune es una respuesta inmune nociva.